

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—59685

⑤ Int. Cl. ³ C 07 D 471/10 498/10 II A 61 K 31/505 31/535	識別記号 ABU	府内整理番号 6664—4C 7252—4C 7169—4C 7169—4C	④公開 昭和59年(1984)4月5日 発明の数 6 審査請求 未請求
--	-------------	--	---

(全 27 頁)

⑥新規なビペリジン誘導体およびその製造法

⑦特 願 昭57—169178

⑧出 願 昭57(1982)9月28日

⑨發明者 寺西正行

町田市成瀬台2—13—24

⑩發明者 小場瀬宏之
東京都目黒区目黒1—12—8⑪發明者 高井春樹
川崎市多摩区高石210—13グリ
ーンハイツ百合ヶ丘401号

⑫發明者 周藤勝一

静岡県駿東郡長泉町納米里410
—1

⑬發明者 唐沢啓

静岡県駿東郡長泉町下長窓411
—3

⑭發明者 細谷豊

川崎市幸区小向西町1の61

⑮出願人 協和醸酵工業株式会社
東京都千代田区大手町1丁目6
番1号

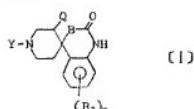
明 論 育

△発明の名称

新規なビペリジン誘導体およびその製造法

△特許請求の範囲

(I) 一般式 [I]

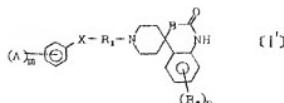


[式中、YはR₁₀または(A)_m——で示される基である。R₁₀はH、炭素原子1～3の低級アルキル基または置換もしくは非置換のベンジル基である。但しYが(A)_m——のとき、QはHである。QはOまたはN-5の酸素である。Aは水素、ヒドロキシル基、ハログン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基、低級アルキニルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシル基、低級アル

カルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、スルファモイル基、モノもしくはジ(低級アルキル)アミノスルホニル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、シアノ基またはトリフルオロメチル基である。nが2以上の場合、Aは同一もしくは異なる2つ基であり、また2個のAが1つと2つを形成してもよい。Xは酸素原子、イオウ原子、カルボニル基、ヒドロキシメチレン基またはメチレン基である。R₁は炭素原子1～4個の直鎖アルキレン基または低級アルキル置換基を有する炭素原子1～4個の直鎖アルキレン基である。Qは水素、低級アルキル基、ハログンまたは水酸基あるいはその低級脂肪酸エステルである。nは0または1～4の整数である。R₂は水素のヒドロキシル基、低級アルコキシ基、ハログン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、ニトロ基またはアミノ基である。nが2以上の場合、

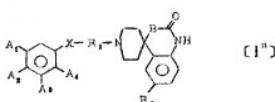
R₁は同一もしくは異なる基であり、また2個のR₁が一体となつて低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。Bは-NH-、-NH-C(=O)-C(=O)-N、Bは低級アルキルまたは置換あるいは非置換のフェニルである。)、または-O-である。)で示されるビペリジン誘導体およびその脱付加塩。

(2) 一般式 [I']



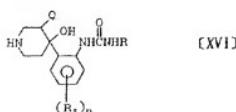
(式中、A、B、R₁、R₂、X、mおよびnは前記と同様である)で示されるビペリジン誘導体およびその脱付加塩。

(3) 一般式 [I'']



およびクロロ炭酸アルキルから選ばれる炭酸ハロゲン化物、炭酸ジエステルまたはN,N'-カルボニルジイミダゾールとを反応させて該ビペリジン誘導体を置換するか、あるいは該ビペリジン誘導体に低級アルキルイソシアネートまたは置換あるいは非置換のフェニルインシアネートを反応させウレア化合物に導いたのち、酸処理することにより該ビペリジン誘導体を炭化させることを特徴とする特許請求の範囲第4項記載の化合物の製造法。

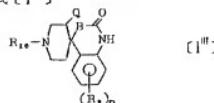
(4) 一般式 [XVI]



(式中、n、R₁、Qは前記と同様である。)で示されるビペリジン誘導体を酸処理することにより炭化させることを特徴とする特許請求の範囲第4項記載の化合物の製造法。

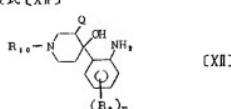
(式中、A₁、A₂、A₃およびA₄は同一もしくは異なる基であつて、Aと同義である。X、R₁、R₂、Bは前記と同義である。)で示される特許請求の範囲第2項記載の化合物。

(4) 一般式 [I''']



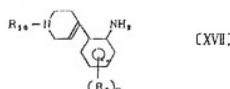
(式中、B、Q、R₁、R₂およびnは前記と同義である)で示されるビペリジン誘導体およびその脱付加塩。

(5) 一般式 [XII]



(式中、R₁、R₂、nおよびQは前記と同義である。)で示されるビペリジン誘導体にホスゲン、トリクロロメチルクロロホーメイトお

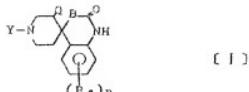
(7) 一般式 [XVII]



(式中、R₁、R₂、nは前記と同義である。)で示されるビペリジン誘導体を低級アルキル(メチル、エチルまたはプロピル)イソシアネートまたは置換あるいは非置換のフェニルイソシアネートを反応させウレア化合物に導いたのち、酸処理または塩素、臭素およびヨウ素から選ばれるハロゲンあるいはN-クロロコハク酸イミド(NCS)、N-ブロモコハク酸イミド(NBS)およびN-ヨードコハク酸イミド(NIS)から選ばれる一般に使用されるハロゲン化剤で処理することにより炭化させることを特徴とする特許請求の範囲第7項記載の化合物の製造法。

3 発明の詳細な説明

本発明は一般式 [I]



[式中、YはHまたは(A)_m-で示される基である。R₁はH、炭素原子1～3の低級アルキル基、またはメチル、メトキシ、ハロゲンもしくはニトロ基などで置換されたまたは非置換のベンジル基である。但しYが(A)_m-のとき、QはHである。mは0または1～5の整数である。Aは水素、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級ケニルオキシ基、低級アルキニルオキシ基、低級アルキルチオ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アシルアミノ基、スルファモイル基、キノもしくはジ(低級アルキル)アミノスルホニル基、低級アルキルスルホニル基、カルバモイル基、シアノ基またはトリフルオロメチルチオ基である。mが2以上の場合は、Aは同一もしくは異なった基であり、また2個のA

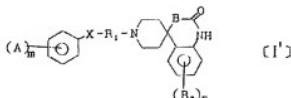
が一体となって低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。Xは酸素原子(=O)、イオウ原子(=S)、カルボニル基(-C=O)、ヒドロキシメチレン基(-CH(OH)-)またはメチレン基(-CH₂-)である。R₁は炭素原子1～4個の直鎖アルキレン基または低級アルキル箇酸基を有する炭素原子1～4個の直鎖アルキレン基である。Qは水素、メチル、エチルなどの低級アルキル基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲンまたは水酸基あるいはその低級脂肪酸エステルである。R₂は0または1～4の整数である。R₃はヒドロキシル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメチルチオ基、ニトロ基またはアミノ基である。nが2以上の場合、R₂は同一もしくは異なる基であり、また2個のR₂が一起となって低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。R₃は-NH-、-N(R)-(-Rは低級アルキル、またはハロゲン、メトキシ、メチルもしくはニトロ基などで置換されたまたは非置換

のフェニルである。)または-O-である。]で示される新規ビペリジン誘導体(以下、化合物[II]といふ。他の式番号の化合物についても同様)およびその柔軟的に許容される般付加塩に関する。

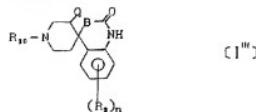
化合物[II]はすべての光学異性体を含むものとする。

化合物[II]の般付加塩としては種々の無機塩との塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩など、種々の有機酸との塩、例えばギ酸塩、酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、タエン酸塩、シユク酸塩、クリオキシル酸塩、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、メタンジスルホン酸塩、α、β-エタシジスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩などがあげられる。

さらに詳細には、本発明は一般式[II']

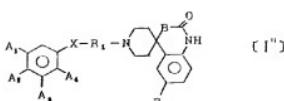


(式中、A、B、R₁、R₂、X、mおよびnは前記と同様である。)で示されるビペリジン誘導体および一般式[II'']



(式中、B、Q、R₁、R₂、およびnは前記と同様である。)で示されるビペリジン誘導体ならびにそれらの般付加塩を提供するものである。

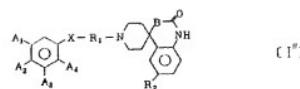
本発明の目的化合物、既中一般式[II'']



(式中、A₁、A₂、A₃ および A₄ は同一もしくは異なる基であつて A と同義であり、X、R₁、R₂ および B は前記と同義である。) で表わされる化合物は、薬理活性、とくに降圧作用を有し、医薬としての用途が期待される。また化合物 [I"] は化合物 [I'] の合成中間体として有用である。

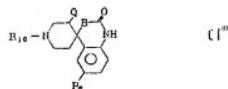
本発明化合物の代表例を第 1 表に示す。また表 2、3 に代表的化合物の C¹³-NMR の測定値および帰属を示す。またそれらの化合物の物性値を用ひおよび第 2 表に示す。

第 1 表の /



化合物 番号 (実施例 番号)	化 合 物				X	R ₁	R ₂	B	形 態	
	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄						
1	H	H	H	H	O	-CH ₂ -	H	O	フリー	
2	H	H	H	H	OH	-CH-	-CH ₂ -	H	フリー	
3		OCH ₃		OCH ₃	H	H	O	-CH ₂ -	フリー	
4		OCH ₃		OCH ₃	H	H	OH	-CH-	フリー	
5	H	H	H	H	O	-CH ₂ -	C&	O	フリー	
6	H	H	H	H	OH	-CH-	-CH ₂ -	C&	0	フリー

第 1 表の 2



化合物 番号 (実施例 番号)	化 合 物						形 態			
	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	X	R ₁	R ₂			
7	H	C&	H	H	O	-CH ₂ -	C&	O	フリー	
8	H	C&	H	H	OH	-CH-	-CH ₂ -	C&	O	フリー
9	H	C&	H	H	OH	-CH ₂ -	H	O	フリー	
10	H	C&	H	H	OH	-CH ₂ -	H	—N—	フリー	
11	H	H	H	H	OH	-CH ₂ -	H	—N—	フリー	
12		OCH ₃		OCH ₃	H	H	O	-CH-	フリー	

化合物 番号 (実施例 番号)	化 合 物			
	名 称	R ₁₀	R ₁₁	B
13	/—ベンジル—(3—メチル—3—#—ヒドロ—2—(H)—カナゾリノン—#—スピロ—#—ビペリジン)	C&	O	H
14	3—メチル—3—#—ヒドロ—2—(H)—カナゾリノン—#—スピロ—#—ビペリジン	H	H	—N(CH ₃)—
15	/—ベンジル—(2—オキソ—3—#—ヒドロ—2—H—3—#—ベンズオキサジン—#—スピロ—#—ビペリジン)	C&	H	—O—
16	2—オキソ—2—#—ヒドロ—2—H—1,3—ベンズオキサジン—#—スピロ—#—ビペリジン	H	H	—O—
17	/—ベンジル—(6—クロロ—2—H—1,3—ベンズオキサジン—#—スピロ—#—ビペリジン)	C&	H	—O—

第1表の¹中各化合物番号の化合物の名称は次の通りである(フリーとして表示)。

化合物番号 (実始番号)	名 称	R ₁	R ₂	構 造	
				B	Q
18	6-クロロ-2-オキソ-4'-ビペリジン ロ-2 H-1,3-ベンズオキサジン-4'- スピロ-4'-ビペリジン	H	Cd	-O-	H
19	7-メチル-(6-クロロ-2-オキソ- -3,4-ジヒドロ-2 H-1,3-ベンズ オキサジン-4'-スピロ-4'-ビペリジン)	CH ₃	Cd	-O-	H
20	7-メチル-(3-メチル-6-クロロ- 3,4-ジヒドロ-2 (1H)-キナゾリノン- スピロ-4'-ビペリジン)	CH ₃	Cd	-N(CH ₃)-	H
21	7-メチル-(3-エチル-6-クロロ- 3,4-ジヒドロ-2 (1H)-キナゾリノン- スピロ-4'-ビペリジン)	CH ₃	Cd	-N(C ₂ H ₅)-	H
22	7-メチル-(3-エニル-6-クロロ- -3,4-ジヒドロ-2 (1H)-キナゾリノン- スピロ-4'-ビペリジン)	CH ₃	Cd	-N(C ₂ H ₅)-	H
23	7-メチル-(3-ブロモ-6-クロロ- -3,4-ジヒドロ-2 (1H)-キナゾリノン- スピロ-4'-ビペリジン)	CH ₃	Cd	-N(CH ₃)-	Br

o Cd : ベンジル基を示す。

-1,3-ベンズオキサジン-4'-スピロ-4'-
ビペリジン)

化合物番号 6 : /'- (2-(ユーフエニル-2-ヒド
ロキシエチル) - (6-クロロ-2-オキソ-
-3,4-ジヒドロ-2 H-1,3-ベンズオキ
サジン-4'-スピロ-4'-ビペリジン)

化合物番号 7 : /'- (3-メチル-3,4-ジヒドロ-
-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2 H-1,3-
-ベンズオキサジン-4'-スピロ-4'-ビペ
リジン)

化合物番号 8 : /'- [2-(4-クロロフェニ
ル)-2-ヒドロキシエチル] - (6-クロ
ロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2 H-1,3-
-ベンズオキサジン-4'-スピロ-4'-ビペ
リジン)

化合物番号 9 : /'- [2-(4-クロロフェニ
ル)-2-ヒドロキシエチル] - (2-オキ
ソ-3,4-ジヒドロ-2 H-1,3-ベンズオ
キサジン-4'-スピロ-4'-ビペリジン)

化合物番号 10 : /'- [2-(4-クロロフェ

ニル) - 2-ヒドロキシエチル] - (3-メ
チル-3,4-ジヒドロ-2 (1H)-キナゾ
リノン-4'-スピロ-4'-ビペリジン)

化合物番号 11: 1'- (2-フェニル-2-ヒ
ドロキシエチル) - (3-メチル-3,4-ジ
ヒドロ-2 (1H)-キナゾリノン-4'-
スピロ-4'-ビペリジン)

化合物番号 12: 1'- (2- (3,4-ジメト
キシフェニル) - 2-ヒドロキシエチル) - [
3-メチル-3,4-ジヒドロ-2 (1H)-
キナゾリノン-4'-スピロ-4'-ビペリジ
ン]

化合物番号 13: 1'- (1- (3,4-ジメト
キシベンゾイル) エチル) - (2-オキソ-
3,4-ジヒドロ-2 H-1,3-ベンズオキ
サジン-4'-スピロ-4'-ビペリジン)

化合物番号 14: 1'- (2- (3,4-ジメト
キシフェニル) - 2-ヒドロキシ-
1-メチルエチル) - (2-オキソ-3,4-
-ジヒドロ-2 H-1,3-ベンズオキサジ
ン-4'-スピロ-4'-ビペリジン)

化合物番号 15: エリスロ-1'- (2- (3,4-
-ジメトキシフェニル) - 2-ヒドロキシ-
1-メチルエチル) - (2-オキソ-3,4-

ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ビペリジン]
 化合物番号27: 1'-[1-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)エチル]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ビペリジン]

化合物番号28: スレオ-1'-(2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ビペリジン)

化合物番号29: 1'-[1-(3,4,6-トリメトキシベンゾイル)エチル]-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ビペリジン)

化合物番号30: スレオ-1'-(2-(3,4,6-トリメトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ビペリジン)

化合物番号31: エリスロ-1'-(2-(3,4,6-トリメトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ビペリジン)

ジ-4-スピロ-4'-ビペリジン)

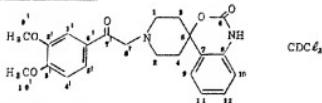
化合物番号32: 1'-[2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ビペリジン)

化合物番号33: 1'-[2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ビペリジン)

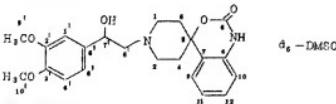
化合物番号34: 1'-[2-(3-ジメトキシフェニル)エチル]-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ビペリジン)

第2表 C¹³-NMR測定化合物と位置番号
および固定基団

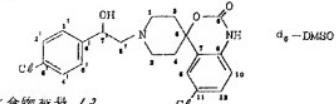
化合物番号3



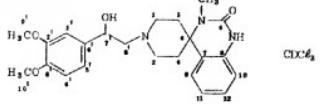
化合物番号4



化合物番号5



化合物番号6

第3表
C¹³-NMR (ppm)

化合物番号	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'	8'	9'	10'	11'	12'	13'	14'	15'	16'	17'	18'	19'	20'	21'	22'	23'	24'	25'	26'	27'	28'	29'	30'	31'	32'	33'	34'																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
3	135.7	135.4	135.1	134.8	134.5	134.2	133.9	133.6	133.3	133.0	132.7	132.4	132.1	131.8	131.5	131.2	130.9	130.6	130.3	130.0	129.7	129.4	129.1	128.8	128.5	128.2	127.9	127.6	127.3	127.0	126.7	126.4	126.1	125.8	125.5	125.2	124.9	124.6	124.3	124.0	123.7	123.4	123.1	122.8	122.5	122.2	121.9	121.6	121.3	121.0	120.7	120.4	120.1	119.8	119.5	119.2	118.9	118.6	118.3	118.0	117.7	117.4	117.1	116.8	116.5	116.2	115.9	115.6	115.3	115.0	114.7	114.4	114.1	113.8	113.5	113.2	112.9	112.6	112.3	112.0	111.7	111.4	111.1	110.8	110.5	110.2	109.9	109.6	109.3	109.0	108.7	108.4	108.1	107.8	107.5	107.2	106.9	106.6	106.3	106.0	105.7	105.4	105.1	104.8	104.5	104.2	103.9	103.6	103.3	103.0	102.7	102.4	102.1	101.8	101.5	101.2	100.9	100.6	100.3	100.0	99.7	99.4	99.1	98.8	98.5	98.2	97.9	97.6	97.3	97.0	96.7	96.4	96.1	95.8	95.5	95.2	94.9	94.6	94.3	94.0	93.7	93.4	93.1	92.8	92.5	92.2	91.9	91.6	91.3	91.0	90.7	90.4	90.1	89.8	89.5	89.2	88.9	88.6	88.3	88.0	87.7	87.4	87.1	86.8	86.5	86.2	85.9	85.6	85.3	85.0	84.7	84.4	84.1	83.8	83.5	83.2	82.9	82.6	82.3	82.0	81.7	81.4	81.1	80.8	80.5	80.2	79.9	79.6	79.3	79.0	78.7	78.4	78.1	77.8	77.5	77.2	76.9	76.6	76.3	76.0	75.7	75.4	75.1	74.8	74.5	74.2	73.9	73.6	73.3	73.0	72.7	72.4	72.1	71.8	71.5	71.2	70.9	70.6	70.3	70.0	69.7	69.4	69.1	68.8	68.5	68.2	67.9	67.6	67.3	67.0	66.7	66.4	66.1	65.8	65.5	65.2	64.9	64.6	64.3	64.0	63.7	63.4	63.1	62.8	62.5	62.2	61.9	61.6	61.3	61.0	60.7	60.4	60.1	59.8	59.5	59.2	58.9	58.6	58.3	58.0	57.7	57.4	57.1	56.8	56.5	56.2	55.9	55.6	55.3	55.0	54.7	54.4	54.1	53.8	53.5	53.2	52.9	52.6	52.3	52.0	51.7	51.4	51.1	50.8	50.5	50.2	49.9	49.6	49.3	49.0	48.7	48.4	48.1	47.8	47.5	47.2	46.9	46.6	46.3	46.0	45.7	45.4	45.1	44.8	44.5	44.2	43.9	43.6	43.3	43.0	42.7	42.4	42.1	41.8	41.5	41.2	40.9	40.6	40.3	40.0	39.7	39.4	39.1	38.8	38.5	38.2	37.9	37.6	37.3	37.0	36.7	36.4	36.1	35.8	35.5	35.2	34.9	34.6	34.3	34.0	33.7	33.4	33.1	32.8	32.5	32.2	31.9	31.6	31.3	31.0	30.7	30.4	30.1	29.8	29.5	29.2	28.9	28.6	28.3	28.0	27.7	27.4	27.1	26.8	26.5	26.2	25.9	25.6	25.3	25.0	24.7	24.4	24.1	23.8	23.5	23.2	22.9	22.6	22.3	22.0	21.7	21.4	21.1	20.8	20.5	20.2	19.9	19.6	19.3	19.0	18.7	18.4	18.1	17.8	17.5	17.2	16.9	16.6	16.3	16.0	15.7	15.4	15.1	14.8	14.5	14.2	13.9	13.6	13.3	13.0	12.7	12.4	12.1	11.8	11.5	11.2	10.9	10.6	10.3	10.0	9.7	9.4	9.1	8.8	8.5	8.2	7.9	7.6	7.3	7.0	6.7	6.4	6.1	5.8	5.5	5.2	4.9	4.6	4.3	4.0	3.7	3.4	3.1	2.8	2.5	2.2	1.9	1.6	1.3	1.0	0.7	0.4	0.1	-0.2	-0.5	-0.8	-1.1	-1.4	-1.7	-2.0	-2.3	-2.6	-2.9	-3.2	-3.5	-3.8	-4.1	-4.4	-4.7	-5.0	-5.3	-5.6	-5.9	-6.2	-6.5	-6.8	-7.1	-7.4	-7.7	-8.0	-8.3	-8.6	-8.9	-9.2	-9.5	-9.8	-10.1	-10.4	-10.7	-11.0	-11.3	-11.6	-11.9	-12.2	-12.5	-12.8	-13.1	-13.4	-13.7	-14.0	-14.3	-14.6	-14.9	-15.2	-15.5	-15.8	-16.1	-16.4	-16.7	-17.0	-17.3	-17.6	-17.9	-18.2	-18.5	-18.8	-19.1	-19.4	-19.7	-20.0	-20.3	-20.6	-20.9	-21.2	-21.5	-21.8	-22.1	-22.4	-22.7	-23.0	-23.3	-23.6	-23.9	-24.2	-24.5	-24.8	-25.1	-25.4	-25.7	-26.0	-26.3	-26.6	-26.9	-27.2	-27.5	-27.8	-28.1	-28.4	-28.7	-29.0	-29.3	-29.6	-29.9	-30.2	-30.5	-30.8	-31.1	-31.4	-31.7	-32.0	-32.3	-32.6	-32.9	-33.2	-33.5	-33.8	-34.1	-34.4	-34.7	-35.0	-35.3	-35.6	-35.9	-36.2	-36.5	-36.8	-37.1	-37.4	-37.7	-38.0	-38.3	-38.6	-38.9	-39.2	-39.5	-39.8	-40.1	-40.4	-40.7	-41.0	-41.3	-41.6	-41.9	-42.2	-42.5	-42.8	-43.1	-43.4	-43.7	-44.0	-44.3	-44.6	-44.9	-45.2	-45.5	-45.8	-46.1	-46.4	-46.7	-47.0	-47.3	-47.6	-47.9	-48.2	-48.5	-48.8	-49.1	-49.4	-49.7	-50.0	-50.3	-50.6	-50.9	-51.2	-51.5	-51.8	-52.1	-52.4	-52.7	-53.0	-53.3	-53.6	-53.9	-54.2	-54.5	-54.8	-55.1	-55.4	-55.7	-56.0	-56.3	-56.6	-56.9	-57.2	-57.5	-57.8	-58.1	-58.4	-58.7	-59.0	-59.3	-59.6	-59.9	-60.2	-60.5	-60.8	-61.1	-61.4	-61.7	-62.0	-62.3	-62.6	-62.9	-63.2	-63.5	-63.8	-64.1	-64.4	-64.7	-65.0	-65.3	-65.6	-65.9	-66.2	-66.5	-66.8	-67.1	-67.4	-67.7	-68.0	-68.3	-68.6	-68.9	-69.2	-69.5	-69.8	-70.1	-70.4	-70.7	-71.0	-71.3	-71.6	-71.9	-72.2	-72.5	-72.8	-73.1	-73.4	-73.7	-74.0	-74.3	-74.6	-74.9	-75.2	-75.5	-75.8	-76.1	-76.4	-76.7	-77.0	-77.3	-77.6	-77.9	-78.2	-78.5	-78.8	-79.1	-79.4	-79.7	-80.0	-80.3	-80.6	-80.9	-81.2	-81.5	-81.8	-82.1	-82.4	-82.7	-83.0	-83.3	-83.6	-83.9	-84.2	-84.5	-84.8	-85.1	-85.4	-85.7	-86.0	-86.3	-86.6	-86.9	-87.2	-87.5	-87.8	-88.1	-88.4	-88.7	-89.0	-89.3	-89.6	-89.9	-90.2	-90.5	-90.8	-91.1	-91.4	-91.7	-92.0	-92.3	-92.6	-92.9	-93.2	-93.5	-93.8	-94.1	-94.4	-94.7	-95.0	-95.3	-95.6	-95.9	-96.2	-96.5	-96.8	-97.1	-97.4	-97.7	-98.0	-98.3	-98.6	-98.9	-99.2	-99.5	-99.8	-100.1	-100.4	-100.7	-101.0	-101.3	-101.6	-101.9	-102.2	-102.5	-102.8	-103.1	-103.4	-103.7	-104.0	-104.3	-104.6	-104.9	-105.2	-105.5	-105.8	-106.1	-106.4	-106.7	-107.0	-107.3	-107.6	-107.9	-108.2	-108.5	-108.8	-109.1	-109.4	-109.7	-110.0	-110.3	-110.6	-110.9	-111.2	-111.5	-111.8	-112.1	-112.4	-112.7	-113.0	-113.3	-113.6	-113.9	-114.2	-114.5	-114.8	-115.1	-115.4	-115.7	-116.0	-116.3	-116.6	-116.9	-117.2	-117.5	-117.8	-118.1	-118.4	-118.7	-119.0	-119.3	-119.6	-119.9	-120.2	-120.5	-120.8	-121.1	-121.4	-121.7	-122.0	-122.3	-122.6	-122.9	-123.2	-123.5	-123.8	-124.1	-124.4	-124.7	-125.0	-125.3	-125.6	-125.9	-126.2	-126.5	-126.8	-127.1	-127.4	-127.7	-128.0	-128.3	-128.6	-128.9	-129.2	-129.5	-129.8	-130.1	-130.4	-130.7	-131.0	-131.3	-131.6	-131.9	-132.2	-132.5	-132.8	-133.1	-133.4	-133.7	-134.0	-134.3	-134.6	-134.9	-135.2	-135.5	-135.8	-136.1	-136.4	-136.7	-137.0	-137.3	-137.6	-137.9	-138.2	-138.5	-138.8	-139.1	-139.4	-139.7	-140.0	-140.3	-140.6	-140.9	-141.2	-141.5	-141.8	-142.1	-142.4	-142.7	-143.0	-143.3	-143.6	-143.9	-144.2	-144.5	-144.8	-145.1	-145.4	-145.7	-146.0	-146.3	-146.6	-146.9	-147.2	-147.5	-147.8	-148.1	-148.4	-148.7	-149.0	-149.3	-149.6	-149.9	-150.2	-150.5	-150.8	-151.1	-151.4	-151.7	-152.0	-152.3	-152.6	-152.9	-153.2	-153.5	-153.8	-154.1	-154.4	-154.7	-155.0	-155.3	-155.6	-155.9	-156.2	-156.5	-156.8	-157.1	-157.4	-157.7	-158.0	-158.3	-158.6	-158.9	-159.2	-159.5	-159.8	-160.1	-160.4	-160.7	-161.0	-161.3	-161.6	-161.9	-162.2	-162.5	-162.8	-163.1	-163.4	-163.7	-164.0	-164.3	-164.6	-164.9	-165.2	-165.5	-165.8	-166.1	-166.4	-166.7	-167.0	-167.3	-167.6	-167.9	-168.2	-168.5	-168.8	-169.1	-169.4	-169.7	-170.0	-170.3	-170.6	-170.9	-171.2	-171.5	-171.8	-172.1	-172.4	-172.7	-173.0	-173.3	-173.6	-173.9	-174.2	-174.5	-174.8	-175.1	-175.4	-175.7	-176.0	-

化合物 番号	化 学 式	元素分析値 (%)					
		計算値			実測値		
C	H	N	C	H	N		
1	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	71.47	6.99	8.33	71.60	6.91	8.33
2	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	71.00	6.83	8.28	71.13	6.63	8.28
3	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	66.63	6.10	7.07	66.54	6.03	7.04
4	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	66.62	6.11	7.03	66.44	6.01	7.03
5	C ₁₂ H ₁₂ C ₆ H ₅ N ₂ O ₃	64.78	5.14	7.33	64.66	5.23	7.33
6	C ₁₂ H ₁₂ C ₆ H ₅ N ₂ O ₃	64.63	5.07	7.31	64.16	5.39	7.38
7	C ₁₂ H ₁₂ C ₆ H ₅ N ₂ O ₃	59.27	4.08	6.91	58.99	4.62	7.10
8	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₂ O ₃	58.82	4.93	6.88	58.97	4.98	7.08
9	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₂ O ₃	64.83	5.68	7.31	64.22	5.83	7.38
10	C ₁₂ H ₁₂ O ₂ N ₂ O ₃	63.36	6.27	10.89	62.44	6.37	10.96
11	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	70.77	7.12	12.81	71.04	7.17	12.14
12	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄	67.13	7.10	10.21	67.33	7.09	10.12

化合物 番号	化 学 式	元素分析値 (%)					
		計算値			実測値		
C	H	N	C	H	N		
1	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O	72.1	7.07	7.04	74.60	7.32	7.04
2	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	67.51	7.47	8.27	72.94	7.56	8.29
3	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	74.00	6.54	9.08	73.97	6.59	9.08
4	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	56.59	5.96	11.00	56.60	5.83	10.83
5	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	64.57	5.57	8.17	66.47	5.48	8.13
6	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	49.85	4.87	9.67	49.87	4.87	9.67
7	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	51.30	5.32	9.24	51.27	5.41	9.06
8	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	52.68	5.72	11.91	52.63	5.74	11.69
9	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	47.29	4.77	11.87	46.73	6.03	11.06
10	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	46.74	4.70	11.29	46.54	5.79	11.20
11	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	44.87	4.77	11.71	44.77	4.77	11.64

第 3 表の 1

第 3 表の 2

化合物 番号	融 点	IR (KBr)	NMR (60MHz)	
			波数	吸收
1	1835~1850	1720, 1690	17-3.2, 3.97, 6.6-8.2, 10.23 (d ₄ -DMSO)	
2	2425~2435	1720	17-3.1, 6.5-2.1, 6.8-7.5, 10.13 (d ₄ -DMSO)	
3	1850~1860	1725, 1680	17-3.0, 3.85, 6.78-7.6, 10.17 (d ₄ -DMSO)	
4	2125~2135	1715	17-3.1, 3.73, 3.85, 6.6-10, 6.78-7.5, 10.20 (d ₄ -DMSO)	
5	1785~1795	1710, 1695	17-3.1, 6.0, 6.83-8.1, 10.35 (d ₄ -DMSO)	
6	2448~2470	1717	17-3.1, 6.6-8.1, 6.8-7.6, 10.33 (d ₄ -DMSO)	
7	2090~2120	1718, 1678	17-3.1, 3.90, 6.73-8.1, 10.30 (d ₄ -DMSO)	
8	2382~2400	1710	17-3.1, 6.6-8.1, 6.83-7.6, 7.40, 10.33 (d ₄ -DMSO)	
9	2178~2192	1720, 1690	17-3.1, 6.6-8.1, 6.8-7.6, 7.37 10.32 (d ₄ -DMSO)	
10	2102~2120	1663	16.67-30.7, 227, 6.53-8.17, 6.6- 7.5, 7.37 (d ₄ -DMSO)	
11	2182~2170	1663	1.6-3.1, 27.6, 6.6-8.1, 6.33-7.5 (d ₄ -DMSO)	
12	1940~1950	1629	1.6-3.1, 27.1, 37.4, 37.9, 4.5-5.0 6.6-7.3 (d ₄ -DMSO)	

化合物 番号	形 状	融 点 C	IR (cm ⁻¹)		PMR (ppm) (100MHz) (主ビーコンのδ値)	
			波数	吸收	波数	吸收
13	フリートー	1720 ~1730	1638 ~1638	203, 207, 293, 337, 699, 701, 703, 731 (CDCl ₃)		
14	フリートー	1835 ~1845	1630 ~1630	197, 200, 203, 296, 300, 301, 303, 308, 690, 693, 701, 702, 703, 712 (CDCl ₃)		
15	フリートー	2103 ~2120	1713 ~1713	21.0, 21.3, 21.7, 26.3, 26.9, 27.3, 27.7, 3.60, 6.83, 6.90, 6.91, 7.10, 7.11, 7.13, 7.16, 7.20, 7.24, 7.33, 7.27, 7.29, 7.32, 7.35 (CDCl ₃)		
16	HCl塩	>300	1710 ~1710	22.0, 3.15, 3.23, 7.33, 7.30, 9.40, 10.41 7.13, 7.18, 7.23, 7.30, 9.40, 10.41 (d ₄ -DMSO)		
17	フリートー	2711 ~2730	1710 ~1710	207, 210, 21.0, 21.4, 27.3, 27.4, 27.5, 27.7, 3.60, 7.17, 7.24, 7.26, 7.29, 7.32, 7.35, 7.36, 8.67 (CDCl ₃)		
18	HCl塩	>300	1720 ~1720	207, 222, 233, 239, 243, 248, 8.14, 3.17, 3.25, 3.30, 6.94, 7.02, 7.24, 7.25, 7.33, 7.41, 7.43, 9.29, 10.84 (d ₄ -DMSO)		

次に代表的な化合物 [I] の血圧降下作用を実験例により説明する。

実験例

本実験は Spontaneously Hypertensive (SHR) rats Guidelines for Breeding, Care and Use (SHR 脳梗塞発行) (/ 1976) // 頁に記載の方法に準じて行つた。

実験動物は自然発症高血圧ラット (SHR) (15週令、 血圧 / 80 mmHg 以上もの) を各 5 頭として用いた。薬物は 0.3 % (w/v) CMC 水溶液に 3 mg/ml になるように膨潤し、 ラットに 3 mg / 100 g 体重の量で経口投与した。血圧変化を尾動脈プレチモグラフィ法 (上記文献参照) で測定した。投与前値に対する投与後の最大血圧降下度 (mmHg) を第 6 表に示す。

化合物番号	形態	融点 °C	IR (cm⁻¹)	PMR (ppm) (100 MHz) (主ビーカの値)
19	HCl塩	>300	1710	2.13, 2.26, 2.83, 6.93, 7.03, 7.23, 7.33, 7.35, 7.41, 7.44, 10.59, 11.26 (ブロード) (4-DMSO)
20	HCl塩	2480 ~220	1685	2.94, 2.97, 3.01, 3.10, 7.40, 7.52 (4-DMSO + CD ₃ OD)
21	2HCl・ $\frac{1}{2}$ H ₂ O	1764 ~1780	1680	1.39(t), 2.37, 2.58, 3.03, 3.34, 3.61, 7.41, 7.49, 7.51, 7.53 (CD ₃ OD)
22	フリー体	1720 ~1768	1630	2.10, 2.14, 2.19, 2.29, 2.67, 3. 6.87, 6.97, 7.04, 7.06, 7.10, 7. 2.14, 7.13, 7.45, 7.52, 7.59, 7. 2.43, 7.63, 7.82 (CDCl ₃)
23	フリー体	1790 ~1700 (69°C±1)	1630	1.84, 2.61, 1.93, 1.97, 2.39, 2.51, 2.62, 2.66, 2.85, 2.86, 2.90, 2.94, 2.97, 6.33, 6.36, 6.90, 6.98, 7.12, 7.14, 7.64, 7.78, 7.85, 7.86 (CDCl ₃)

第 6 表

化合物番号	血圧降下 (mmHg)	化合物番号	血圧降下 (mmHg)
2	4.6.3	25	9.0
4	9.5.0	26	6.6
6	6.6.3	28	7.0
8	6.7.5	30	8.5
9	4.3.7	31	7.5
10	2.0.0	32	7.9
11	4.7.5	33	2.6
12	3.5.0		

実験例 2

3または4匹の dd 系、雄性マウス (体重 18 ~ 20 g) を 1 群として用いた。

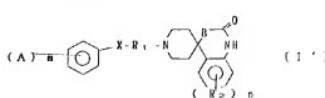
各化合物を生理食塩水に加え、300 mg/kg あるいはさらには 200, 100 または 1000 mg/kg の用量でマウスに経口投与した。ついで 7 日間の観察後死亡数を数えた。試験動物の半数が死亡する用量を第 7 表に示す。

第 7 表

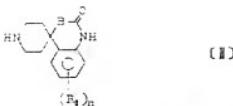
化合物番号	半数が死亡する用量 (mg/kg)
2	300 より大
4	1000 より大
8	300 より大
9	300 より大
11	200
12	100 ~ 300

次に化合物 (I) の製造法について説明する。

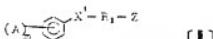
(1) 化合物 (I) 中、Q = H, Y = (A)_n- である化合物 (I') の製造は以下のとくに行なう。



化合物 (I') は一般式 (II)



(式中、B、CおよびR₁は前記と同義である)
で示されるビペリジン誘導体と一般式[II]



[式中、A、C及びR₁は前記と同義であり、
Bは族Ⅴ(-C≡)-、イオウ(-S-)、カルボニル(-C=O)またはメチレン(-CH₂-)であり、
Cはハロゲンまたは族Ⅵ元素基である。]で示
される化合物とを不活性溶媒中で反応させ、
ついで必要に応じ反応生成物をさらに還元し、
また必要に応じ保護基を脱離することにより
得ることができる。

化合物[II]のこの定義において、ハログ
ンとしては塩素、臭素またはヨウ素が、脱離
保護としてはアルキルスルホニルオキシ基
(例えばメタニスルホニルオキシなど)、ア

リールスルホニルオキシ基(例えば、ベンゼ
ンスルホニルオキシ、パラトルエンスルホニ
ルオキシなど)などがあげられる。不活性溶
媒としてはケトン(例えばアセトンなど)、
ハロゲン化炭化水素(例えばクロロホルム、
メチレンクロライドなど)、アミド(例えば
ジメチルホルムアミドなど)、スルホキシド
(例えばジメチルスルホキシドなど)、置換
もしくは非置換芳香族炭化水素(例えばベン
ゼン、トルエン、クロロベンゼンなど)、低
級アルコール(例えばメタノール、エタノール、
イソブロブノールなど)などが単独もしくは組合せて用いられる。

反応は交換される基Cの反応性に応じて、
0～100℃の範囲で好ましくは室温ないし
使用する溶媒の沸点の間で実施される。

上記反応を塩基の存在下で実施すれば一般
に反応をより円滑にすすめることができる。
使用される塩基としては、低級アルコート
(例えばナトリウムメラート、ナトリウム

エチラートなど)、水酸化アルカリ(例えば
水酸化ナトリウムなど)、炭酸アルカリ(例
えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、
第Ⅲ級アミン(例えばトリエチルアミン、ピ
リジンなど)などがあげられる。使用する塩
基の量は化合物[II]に対しても10～100倍
当量(化合物[II]の塩基量等の倍数加量を
用いる場合は酸を中和するのに必要な塩基を
余分に投することはもちろんである)である。

またヨウ化カリウム等の反応促進剤の使用
も反応の円滑な進行のため好適である。

上記反応は通常30分～48時間で終了す
る。特に加熱通気下では30分～3時間で終
了する。

R₁およびAのいずれかがヒドロキシル、ア
ミノまたは低級アルキルアミノである場合に
は、これらの置換基を予め公知の方法で保護
した後に反応させる。反応後、常法により保
護基を除去し目的化合物を得ることができる。
X'がカルボニルである場合には得られた生

成物をさらに還元してXがヒドロキシメテレ
ンである化合物[I']に導くことができる。
この反応はメタノール、エタノール、イソブ
ロブノールなどの低級アルコール中、Xがカル
ボニルである化合物[I']とソジウムポロ
ハイドライドなどの金属水素錯化合物とを一
10～100℃、好ましくは0℃ないし使用
する溶媒の沸点の範囲で反応させることによ
り行なわれる。またこの反応はXがカルボニ
ルである化合物[I']をパラジウムカーボン
のような水素化触媒を用いてメタノール、エ
タノールのような低級アルコール、酢酸のよ
うな低級脂肪酸、水またはそれらの混合溶媒
中で接触還元することにより行なうことも可
能である。これらの反応は開放下に行なつてもよ
く、また密閉した容器内で加圧下に行なつてもよ
い。

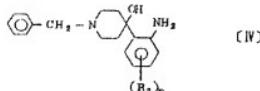
化合物[I']の単離精製は有機合成化学の
分野で一般に使用されている方法、例えば漬
結、抽出、再結晶、クロマトグラフィーによ

り行なうことができる。例えば化合物〔I'〕は一般に結晶性が良好であるので反応終了後から溶媒を留去し、残渣を適当な溶媒（例えばエタノールなど）から再結晶すればよい。

化合物〔I'〕の酸付加塩は、化合物〔I'〕と適当な酸とを適当な溶媒（例えばエタノールなど）中で反応させることにより得ることができる。

化合物〔I'〕の合成原料であり、同時に本発明の目的化合物の一つである化合物〔II〕も新規化合物であり、下記記載の方法により得られる。

化合物〔II〕は一般式〔IV〕

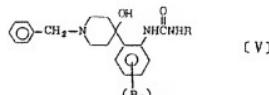


（式中、R₂およびnは前記と同義である。）で示されるビペリジン誘導体と炭酸ヘロゲン化物（例えばホスゲン、トリクロロメチルク

特開昭59- 59685 (10)

ロロホーメイト、クロロ炭酸アルキルなど）、炭酸ジエステル（例えば炭酸ジフェニルなど）またはn'-カルボニルジイミダゾールとを反応させてビペリジン誘導体を還化するか、あるいは該ビペリジン誘導体に低級アルキル（メチル、エチル、プロピルなど）イソシアネートまたは置換あるいは非置換のフェニルイソシアネートを反応させて

一般式〔V〕

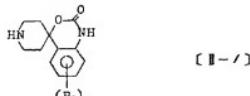


（式中、R₂およびnは前記と同義である。Rは水素、C₁-₃の低級アルキル基または置換あるいは非置換のフェニル基である。）で示される化合物とした後、脱（硫酸あるいはルイスク酸）処理することにより還化させ、ついでビペリジン環の1位のベンジル基を接觸還元等のN-ベンジル基の脱離方法を用いること

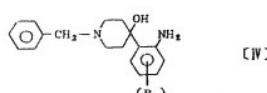
により脱離して得られる。また化合物〔V〕を經由して化合物〔II〕を得る場合には、化合物〔V〕のビペリジン環の1位のベンジル基を脱離した後、還化しても化合物〔II〕を得ることができる。

上記の反応をB=Oの場合とB=-N(R)-の結合についてさらに詳しく説明する。

B=Oの場合、すなわち一般式〔II-1〕

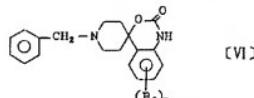


（式中、R₂およびnは前記と同義である。）で示される化合物は一般式〔IV〕



（式中、R₂およびnは前記と同義である。）で示されるビペリジン誘導体と炭酸ヘロゲン

化物（例えばホスゲン、トリクロロホルム、クロロ炭酸アルキルなど）、炭酸ジエステル（例えば炭酸ジフェニルなど）あるいはn'-カルボニルジイミダゾールなどから選ばれる化合物との反応により化合物〔VI〕



（式中、R₂およびnは前記と同義である。）で示される化合物へと導かれる。

上記反応はいずれも公知の手法により行なうことができるが、n'-カルボニルジイミダゾールを用いる場合について説明する。この場合、反応はヘロゲン炭化水素（例えば塩化メチレン、クロロホルムなど）、エーテル（例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒（単独もしくは

混合溶媒) 中で好ましくは摺拌下に行なわれる。

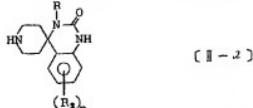
1,1'-カルボニルジイミダゾールの使用量は化合物〔IV〕に対して1.0～2.0倍当量が適当である。反応温度は室温ないし溶媒の沸点の範囲が適当である。

反応時間は反応を溶媒の沸点下に行なう場合は1～3時間、室温では8～12時間が適当である。次いで行われた化合物〔VI〕のペンジル基を脱離することにより化合物〔II-1〕が得られる。

脱ペンジル化はクロル炭酸アルキル(クロル炭酸ビニルなど)を用いる方法、接触還元法、その他の一般的にN-ペンジル基を脱離する方法が使用されるが、この場合、接触還元法について説明する。すなわち〔VI〕を低級アルコール(例えばメタノール、エタノール、イソブロパノールなど)、水もしくはこれらの混合溶媒中、パラジウム触媒(例えばパラジウム・カーボンなど)などの接触還元

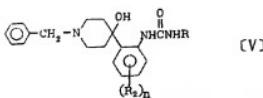
用触媒の存在下、接触還元することにより行なわれる。該反応は酸触媒(例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸などの酸性類、あるいは酢酸、プロピオン酸などの脂肪酸類など)の共存化(使用量は1～2倍当量が適当)に行なう。反応温度は室温ないし80℃が適当である。

B = -N(R)-の場合、すなわち一般式〔II-2〕



(式中、R、R₂およびRは前記と同様である)で示される化合物は次のようにして製造される。

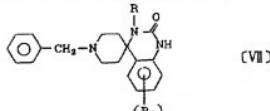
まず化合物〔IV〕と低級アルキル(メチル、エチル、プロピルなど)イソシアネートまたは置換あるいは非置換のフェニルイソシアネートを反応させて一般式〔V〕で示される化合物〔V〕とする。



(式中、R₂、RおよびRは前記と同様である。)

この反応に用いられる有機溶媒としては、反応に関与しない不活性有機溶媒はいずれも使用できるが、好ましくはベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エタン、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエスチル類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラハイドロフランなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミドなどが単独もしくは混合して用いられる。反応は-50℃～-50℃、好ましくは-20℃～-20℃の範囲で行われる。反応は通常30分～3時間で終了するが一晩かけてもよい。

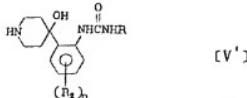
次いで、化合物〔V〕を硫酸を含む水溶液中で処理することにより化合物〔VII〕



(式中、R、R₂、Rは前記と同様である。)へと導く。その際、必要ならば、化合物の溶解性を上げるためにメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、またはジオキサン、テトラハイドロフラン等のエーテル類、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒を加えてても良い。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲内で良いが、60℃～100℃の範囲が好ましい。

硫酸の濃度は6規定から30規定の範囲で良いが、好ましくは1.0～1.2規定、特に1/2規定塩酸中で行なう得られた化合物〔VII〕を脱ペンジル化することにより、化合物〔II-2〕が得られる。脱ペンジル化反応は化合物〔VI〕

の脱ベンジル化と同様に行なわれるが、脱触媒としては脂肪酸類(酢酸、プロピオノン酸など)を使用することが適当である。また使用量はノ当量が適当である。化合物〔II-2〕はまた化合物〔V〕を脱ベンジル化した化合物〔V'〕



(式中、R₁、R₂、nは前記と同様である。)

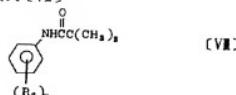
(脱ベンジル化は化合物〔VI〕を脱ベンジル化して化合物〔II-1〕を得る場合と同様の条件で行なわれる。)を現化することによつても得られる。この際の反応条件は化合物〔V〕から化合物〔VI〕を得る場合と同様である。

化合物〔II〕の合成原料である化合物〔IV〕も新規化合物である。化合物〔IV〕は次のごとくして製造される。

(式中、R₁およびnは前記と同様である。)で示される化合物を製造する。上記反応において、リチウム化は-5℃～-30℃の範囲で2時間から4時間で行なわれる。リチウム化剤の使用量は、化合物〔VII〕に対して2～2.5倍モル使用することがよい。次の化合物〔IX〕との反応において、反応温度は-5～30℃、反応時間は2～24時間が適当である。化合物〔IX〕の使用量は化合物〔VII〕に対し1～1.5倍モルが適当である。次に得られた化合物〔X〕を硫酸(塩酸、溴化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸など)中で加水分解することにより化合物〔IV〕に導く。この加水分解反応はノノノ規定の上記硫酸中で実施されるが、より好ましくはノノノ規定硫酸中で実施される。反応温度としては50℃～反応液の沸点の間で実施するが、通常反応液の沸点で実施するのが適当である。反応は通常24～25時間で終了する。

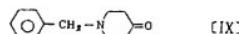
(2) 化合物〔I〕中、Y=R₁₀である化合物〔I''〕

一般式〔VIII〕

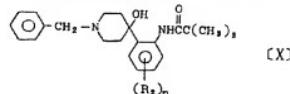


(式中、R₂およびnは前記と同様である。)

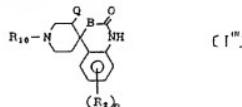
で示されるビパロイルアミノベンゼン誘導体を無水のエーテル類(エチルエーテル、テトラハイドロフランなど)とヨウ化キサンの混合溶媒を溶媒としてn-ブチルリチウム、リチウムイソブロビルアミドなどのリチウム化剤を用いて化合物〔VII〕の二リチウム塩とした後、式〔IX〕



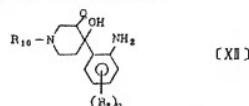
で示される化合物とを反応させて一般式〔X〕



の製造は以下のとくに行なう。

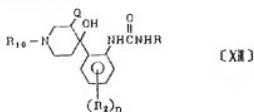


化合物〔I''〕は一般式〔XI〕



(式中、R₁₀、n、QおよびR₂は前記と同様である。)で示されるビペリジン誘導体と炭酸ハロゲン化物(例えはホスゲン、トリクロロメチルクロロホーメイト、クロロ炭酸アルキルなど)、炭酸ジエステル(例えは炭酸ジフェニルなど)またはノノカルボニルジイミダゾールとを反応させて該ビペリジン誘導体を現化するか、あるいは該ビペリジン誘導体に低級アルキル(メチル、エチル、プロピルなど)イソシアネートまたは置換あるいは非

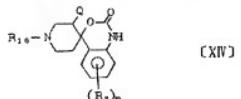
強酸のフェニルイソシアネートを反応させて一般式〔XII〕



(式中、 R_{10} 、 R_2 、 n 、 Q および R は前記と同義である。)で示される化合物とした後、液(鉛酸あるいはリュス酸)処理することにより塩化させ、必要に応じその反応生成物をさらに接触還元もしくは酸加水分解することにより R_{10} を脱換して $\text{R}_{10}=\text{H}$ の化合物に導く。

上記の反応を $\text{B}=\text{O}$ の場合と $\text{B}=-\text{N}(\text{R})-$ の場合についてさらに詳しく述べる。

$\text{B}=\text{O}$ の場合、すなわち一般式〔XIV〕

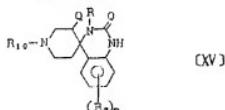


(式中、 R_{10} 、 R_2 、 n および R は前記と同義で

適当である。反応温度は底塩ないし溶媒の沸点の範囲が適当である。

反応時間は反応を溶媒の沸点下で行なう場合は $1\sim 3$ 時間、底塩では $8\sim 12$ 時間が適当である。

$\text{B}=-\text{N}(\text{R})-$ の場合、すなわち一般式〔XV〕



(式中、 R_{10} 、 R_2 、 n および R は前記と同義である。)は化合物〔XII〕と低級アルキル(メチル、エチル、プロピルなど)イソシアネートまたは脱換あるいは非脱換のフェニルイソシアネートを反応させて化合物〔XII〕とする。

この反応に用いられる有機溶媒としては、反応に関与しない不活性有機溶媒はいずれも使用できるが、好ましくはベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、塩化

ある。)で示される化合物は一般式〔XII〕で示されるビペリジン誘導体と炭酸ハロゲン化物(例えばホスゲン、トリクロロホルム、クロロ炭酸アルキルなど)、炭酸ジエステルあるいは $1,1'$ -カルボニルジイミダゾールなどから選ばれる化合物とを反応させて製造する。

上記反応はいずれも公知の手法により行なうことができるが、 $1,1'$ -カルボニルジイミダゾールを用いる場合について説明する。この場合、反応はハロゲン化炭化水素(例えば塩化メチレン、クロロホルムなど)、エーテル(例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン性極性溶媒(単独もしくは混合溶媒)中で好ましくは撹拌下に行なわれる。

$1,1'$ -カルボニルジイミダゾールの使用量は化合物〔II〕に対して $1.0\sim 2.0$ 倍当量が

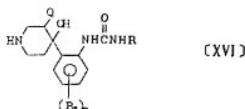
メチレン、クロロホルム、二塩化エタン、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチルなどのエステル類、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラハイドロフランなどのエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、アセトニトリル、 N,N -ジメチルホルムアミドなどが単独もしくは混合して用いられる。反応は $-50^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-5^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ の範囲で行われる。反応は通常 $30\text{分}\sim 3\text{時間}$ で終了するが、一晩かけてよい。次いで、これを酸化させて前記の化合物〔XV〕へと導く。以下この方法について説明する。

化合物〔XII〕を鉛酸を含む水溶液中で処理することにより容易に化合物〔XV〕へと導くことができるが、その際必要ならば、化合物の溶解性を上げるためにメタノール、エタノール、プロパンオール等のアルコール類、またはジオキサン、テトラハイドロフラン等のエーテル類、ジメチルスルホキシド等の非プロ

トン性極性溶媒を加えても良い。反応温度は室温から溶媒の沸点の範囲内で良いが、60℃～100℃の範囲が好ましい。

歯酸の濃度は6規定から30規定の範囲で良いが、好ましくは10～12規定、特に10～20規定塩酸中で行なうことが良い。 $R_{10}=H$ の化合物に関しては環化の前後どちらかの段階において R_{10} を脱離することによって得られる。

すなわち環化の前段階において化合物[XII]の R_{10} を脱離し、一般式[XII]に於て、 $R_{10}=H$ とした化合物[XVI]

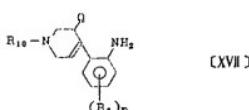


(式中、 R_1 、 R_2 、 Q 、 n は前記と同義である。)も化合物[XII]と同様の環化反応処理により一般式[XV]に含まれる化合物、すなわち一般式[XV]において $R_{10}=H$ である化合物へ導くことができる。

R_{10} の脱離はアミノ基の保護基を脱離するために通常用いられる反応によつて行なわれるが、保護基 R_{10} がベンジルの場合は選んで脱離法を説明する。

脱ベンジル化は化合物[XII]あるいは化合物[XV]を低級アルコール(例えばメタノール、エタノール、イソブロノールなど)、水もしくはこれらの混合溶媒中、パラジウム触媒(例えばパラジウム・カーボンなど)などの接触還元用触媒の存在下、接触還元することにより行なわれる。該反応は酸触媒(例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、過塩素酸などの強酸類、あるいは酢酸、プロピオン酸などの脂肪酸類など)の共存化(使用量は原料化合物[XII]あるいは[XV]に対して1/2当量が適当である。)に行なう。化合物[XV]を使用する場合には脂肪酸類の共存が好ましい。反応温度は室温ないし50℃が適当である。

化合物[XV]はまた一般式[XVII]



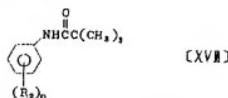
(式中、 R_1 、 R_2 、 Q および Q は前記と同義である。)で示されるビペリジン誘導体を酸(鉄粉あるいはルイス酸)処理または塩酸、臭素、ヨウ素等のハログンあるいはN-クロロコハク酸イミド(NCS)、N-ブロモコハク酸イミド(NBS)、N-ヨードコハク酸イミド(NIS)等の一般に使用されるハログン化剤で処理することにより得られる。以下臭素を用いる場合の化合物[XV]の製法について説明する。この場合、反応は酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸(半量もしくは混合溶媒)あるいはTHF、ジオキサンなどのエーテル溶媒と水との混合溶媒中で好ましくは搅拌下に行なわれる。臭素の使用量は化合物[XVII]に対して10～20

倍当量が適当である。反応温度は-5℃から25℃の範囲が適当である。反応時間は1～5時間が適当である。

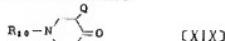
化合物[I"]の合成原料である化合物[XII]、[XVI]および[XVII]は新規化合物である。

化合物[XII]は次のとくして製造される。

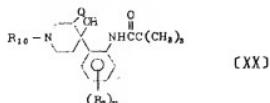
一般式[XVIII]



(式中、 R_1 および n は前記と同義である。)で示されるビバロイルアミノベンゼン誘導体を無水のエーテル(エチルエーテル、テトラハイドロフランなど)とニーケサンの混合溶媒を溶媒としてユーブチルリチウム、リチウムイソプロピルアミドなどのリチウム化剤を用いて化合物[XVII]のニリチウム塩とした後、一般式[XIX]



(式中、R₁₀およびQは前記と同様である。)で示される化合物とを反応させて一般式[XX]。



(式中、R₁₀、R₂、nおよびQは前記と同様である。)で示される化合物を製造する。上記反応において、リチウム化ホウ酸ナトリウムは-30℃～30℃の範囲で2時間から24時間で行なわれる。リチウム化剤の使用量は化合物[XX]に対して2～2.5倍モル使用することがよい。次の化合物[XX]との反応において、反応温度は-30～20℃、反応時間は2～24時間が適当である。化合物[XX]の使用量は化合物[XX]に対し1～1.5倍モルが適当である。次に得られた化合物[XX]を鉛錠(塩酸、炭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸など)中で加水分解することにより化合物[XII]で示される化合物に導く。この加水分解反応は1～10

規定の上記鉛錠中で実施されるが、より好ましくは2～6規定鉛錠中で実施される。反応副産物としては90%～反応液の沸点の間で実施するが、通常反応液の沸点で実施するのが適当である。反応は通常24～25時間で終了する。

また、化合物[XVII]は化合物[XII]を合成する反応に於て反応時間をさらに延長することによつて得られる。

反応を完結させるためには24時間から1週間が適当である。また[XVI]は通常アミノ基の保護基を脱離する際に用いられる方法により化合物[XII]のR₁₀を脱離することにより得られる。

本発明化合物ならびに原料化合物の単離精製は有機合成化学の分野で一般に使用されている方法により行なうことができる。

以下に本発明の実験をさらに具体的に示すために実施例を示す。また原料の合成法について参考例においてその一部を記載する。

実験例1

1-(2-ベンゾイルメチル)-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-エースビロ-4'-ビペリジンの製造：

2-プロモセトフェノン(4.76g)、異酢酸(6ml)に記載の方法で得られる2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-エースビロ-4'-ビペリジン・塩酸塩(6.36g)、メタノール(20ml)およびトリエチルアミン(0.7ml)を混合し、瓶詰で一晩かきませた。析出した白色晶晶を濾取後、水洗(40ml)し、乾燥して目的物の粗晶(2.60g)を得た。これをクロロホルムから再晶して6.51.2gの目的化合物を得た。

実験例2

1-(2-フエニル-2-ヒドロキシエチル)-2-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-エースビロ-4'-ビペリジン)の製造：

実験例1に記載の方法で得られる1-ベンゾ

イルメチル-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-エースビロ-4'-ビペリジン)6.24gとエタノール(3.0ml)を混合し、室温で攪拌しつつソジウムボロハイドライド(3.0ml)を加え24時間攪拌した。ここでさらにソジウムボロハイドライド(1.0ml)を付加し15時間攪拌した。析出した白色晶晶を濾取しメタノール(20ml)、水(30ml)、メタノール(10ml)、エーテル(10ml)で洗浄し、乾燥して5.18gを得た。他方、母液および最初のメタノール洗液を合わせ、減圧濃縮して得られた晶晶残渣に水(10ml)を加えて濾取し、さらに水洗(20ml)乾燥して1.00gを得た。これらを合わせ、ジメチルホルムアミド、メタノールの混合溶媒(1:2v/v)から再結晶して4.45gの目的化合物を得た。

実験例3

1-(3,4-ジメトキシベンゾイルメチル)-2-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-エースビロ-4'-ビペリジン)

ジン)の製造:

3,4-ジメトキシ-4-ブロモアセトフェノンヨリタ時、実施例1/6に記載の方法で得られる2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン・塩酸塩ヨリタ時、メタノール5mlおよびトリエチルアミン0.2mlを混合し、室温で一晩かきました。析出した結晶を濾取後、水洗(10ml)し、乾燥して目的物の粗結晶ヨリタ時を得た。これをクロロホルム-エタノールの混合溶媒から再結晶して3/5時的目的化合物を得た。

実施例4

1-(2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン)の製造:

実施例3に記載の方法で得た1-(3,4-ジメトキシベンゾイルメチル)-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-

シ-4-スビロ-4'-ビペリジン)1,090mg、エタノール50mlおよびソジウムポロハイドライド400mgを混合し、室温で一晩かきました。翌日、ソジウムポロハイドライドをさらに100mg加え、一晩室温でかきました。析出した白色結晶を濾取し、メタノール(20ml)入水(30ml)、メタノール(10ml)、エーテル(10ml)で洗浄後、乾燥して目的物の粗結晶ヨリ10mgを得た。他方、沪液のエタノール溶液を減圧濃縮後、残渣に水10mlを付加し、析出した結晶を濾取後、水洗(20ml)、乾燥してタ7mgを得た。これらを合わせ、DMF、メタノールの混合溶媒から再結晶して683mgの目的化合物を得た。

実施例5

1-ベンゾイルメチル-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン)の製造:

6-ブロモアセトフェノンヨリタ時、実施例1/8に記載の方法で得られる6-クロロ-2-

オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン・塩酸塩ヨリタ時、エタノール20mlおよびトリエチルアミン0.56mlを混合し、室温で一晩かきました。この反応液を減圧濃縮し、得られた精晶残渣を水10mlでトリュレートし、濾取した。これを水洗(20ml)後、乾燥して目的物の粗結晶672mgを得た。これをエタノールから再結晶して365mgの目的化合物を得た。

実施例6

1-(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン)の製造:

実施例5に記載の方法で得られる1-ベンゾイルメチル-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン)572mg、エタノール20mlおよびソジウムポロハイドライド572mgを混合し、室温で一晩かきました。

析出した結晶を濾取し、エタノール(5ml)、水(20ml)で洗浄して目的物の粗結晶441mgを得た。他方、沪液のエタノール溶液を減圧濃縮し、残渣に水50mlを加え、析出した結晶を濾取した。これを水洗(20ml)後、乾燥してタ5mgを得た。これらを合わせDMF、エタノールの混合溶媒から再結晶することにより目的物380mgを得た。

実施例7

1-(4-クロロベンゾイルメチル)-(6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン)の製造:

4-クロロ-6-ブロモアセトフェノンヨリ7mg、実施例1/8に記載の方法で得られる6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン・塩酸塩572mg、エタノール10mlおよびトリエチルアミン0.56mlを混合し、室温で一晩かきました。析出した結晶を濾

取り、メタノール(5 ml)、水(20 ml)で洗浄、乾燥して目的物の粗結晶6.2 gを得た。これをDMP、エタノールの混合溶媒から再結晶して目的物3.9 gを得た。

実験例8

1-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-[6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン]の製造：

実験例7に記載の方法で得られる1-[4-クロロベンゾイルメチル]-[6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン]6.5 gとエタノール20 mlを混合し、室温でかきませつつ、ソジウムポロハイドライド650 mgを加えた。一晩室温でかきませた後、析出した結晶を採取し、エタノール5 ml、水20 mlで洗浄して目的物の粗結晶5.1 gを得た。このうち4.4 gはDMP、エタノールの混合溶媒から再結晶して3.9 gの目的化合物を得た。

チル(5 ml)を加え、再び減圧濃縮した。得られた粗結晶液を酢酸エチル2 mlでトリチユレート後、採取し、さらに酢酸エチル3 mlで洗浄後、乾燥して4.9 gを得た。得られたこれらの結晶のうち8.0 gを次の還元反応に使用した。

1-[4-クロロベンゾイルメチル]-[2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン]8.0 g、エタノール80 ml、ソジウムポロハイドライド8.0 gを混合し、室温で一晩かきませた。反応液を減圧濃縮し、残渣にメタノール10 mlを加え、再度減圧濃縮した。この結晶液を水20 mlで洗浄後、乾燥して目的物の粗結晶5.5 gを得た。これをDMP、エタノールの混合溶媒から再結晶して3.8 gの目的化合物を得た。

実験例9

1-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-[3-メチル-3,4-ジヒ

実験例9

1-[2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-[6-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン]の製造：

4-クロロ-6-ブロモセトフェノン700 mg、実験例16に記載の方法で得られる2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン・塩酸塩7.64 g、エタノール30 mlおよびトリエチルアミン0.84 mlを混合し、室温で一晩かきませた。これを減圧濃縮後、残渣に水20 mlを加え、固化させた。これを採取し、水40 mlで洗浄後、メタノール5 mlを加え、結晶化させた。これを採取し、メタノール5 mlで洗浄後、乾燥して1-[4-クロロベンゾイルメチル]-[6-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スビロ-4'-ビペリジン]4.2 gを得た。他方、溶液(メタノール層)を減圧濃縮し、得られた油状残液に酢酸エ

ドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ビペリジン]の製造：

実験例4に記載の方法で得られる3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スビロ-4'-ビペリジン4.63 g、α-ブロモ-2-クロロアセトフェノン4.67 g、トリエチルアミン0.28 mlおよびメタノール10 mlを混合し、室温で4時間かきませた。

次にこの反応液に氷冷下、ソジウムポロハイドライド500 mgを加え、かきませた。30分後、さらに500 mg加えた後、室温で一晩かきませた。この反応液を減圧濃縮後、無機物を含む結晶液に水10 mlを加え、トリチユレート後、採取した。これを水20 mlで洗浄後、乾燥して目的物の粗結晶7.5 gを得た。これをDMP、メタノールの混合溶媒から再結晶して5.2 gの目的化合物を得た。

実施例1/1

1'-**(2-フェニル-2-ヒドロキシエチル)-[3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スピロ-4'-ビペリジン]**の製造：

α-プロモアセトフェノン3.9g、**実施例1/4**に記載の方法で得られる**3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スピロ-4'-ビペリジン**4.63g、**エタノール**5mlおよび**トリエチルアミン**0.25mlを混合し、室温で5時間かきました。この反応液を減圧濃縮した後、クロロホルム10mlを加え、水洗(5ml×2)した。このクロロホルム溶液を減圧濃縮して油状残渣を得た。これに**エタノール**10mlを加えて溶解した。この**エタノール**溶液を室温でかきませつソシウムポロハイドライド6.00gを加えた。これを室温で一晩かきました。この反応液を減圧濃縮後、残液に水10mlを加え、析出した結晶を採取した。これを水洗(2.0ml)した後、乾燥して目的物の粗結晶

3.60gを得た。これを**エタノール**から再結晶して**2.74g**の目的化合物を得た。

実施例1/2

1'-**[2-(3,4-ジメトキシエニル)-2-ヒドロキシエチル]-[3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スピロ-4'-ビペリジン]**の製造：

3,4-ジメトキシエニル-α-プロモアセトフェノン3.8g、**実施例1/4**に記載の方法で得られる**3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スピロ-4'-ビペリジン**4.63g、**エタノール**5mlおよび**トリエチルアミン**0.25mlを混合し、室温で5時間かきました。この反応液を減圧濃縮し得られた**ナトリウム**水10mlでトリデュレートが取れた。これを水洗(2.0ml)後、乾燥して得られた**1'-[3,4-ジメトキシベンゾイルメチル]-[3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スピロ-4'-ビペリジン**の粗結晶に**エタノール**2.0mlを加えた。これを宿温でかき

ませつソシウムポロハイドライド6.00gを加えた。一晩室温でかきました後、減圧濃縮して、得られた残液に水3.0mlを加えた。析出した目的物の白色結晶を採取し、水洗(2.0ml)後、乾燥して目的物7.16gを得た。これを**DMP**、**エタノール**の混合浴槽から再結晶して3.60gの目的化合物を得た。

実施例1/3

1'-**ベンジル-[3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スピロ-4'-ビペリジン]**の製造：

参考例1の方法により合成した**1'-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノフェニル)ビペリジン**1.73gと**酢酸エチル**1.25mlを混合し、室温でかきませつメチルイソシアネート5.5mlを加えた。そのまま室温で一晩後押した後、析出した**1'-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミノフェニル]ビペリジン**の粗結晶を採取し、酢酸エチル2.0mlで洗浄して7.93gを得た。これ

を**酢酸エチル**から再結晶して6.74gの該化合物を得た。

1'-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミノフェニル]ビペリジンの物理値

融点：172.0～172.5°C

元素分析値

	H	C	N	
計算値	7.42%	70.77%	12.38%	
実測値	7.60%	70.97%	12.30%	
次回	1'-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-[2-(N-メチルカルバモイル)アミノフェニル]ビペリジン	1.73g	と 酢酸 2.0mlを混合し、6.4mlで5時間振拌した。この反応液に水6.0mlを加えた後、 氷 酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性に調整した。これをクロロホルム(2.0ml×4)で抽出した後、有機層を 氷 と 氷塩水 (2.0ml×2)で洗浄した。有機層を 氷 酸化ナトリウムで乾燥後、溶液を濃縮して油状残渣を得た。これに 酢酸エチル 1mlと n-ヘキサン	

2 時を加え、30 分間密閉して静置した。析出した結晶をさらに酢酸エチルとローヘキサンの混合溶媒 ($1 : 2 \text{ v/v}$) 6 mLで洗浄して β -ベンジル-[3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スピロ-4'-ビペリジン]0.6 gを得た。これをさらに酢酸エチルとローヘキサンの混合溶媒 ($1 : 2 \text{ v/v}$) から再結晶して0.4 gの目的化合物を得た。

実験例14

3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スピロ-4'-ビペリジンの製造：

(A法)

実験例13の方法により合成した β -ベンジルル-[3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スピロ-4'-ビペリジン]1.8 gと酢酸17.7 mL、水1.0 mL、メタノール2.0 mLおよび1.0 mLバラジウムカーボン2.70 gを混合し、40°Cで搅拌しつつ水素ガスを2時間45分吹き込んだ。次にバラジウムカーボンを吸引して残渣を洗浄し、酢酸エチル17.0 mLで洗浄して2.9 gを得た。これを酢酸エチルとローヘキサンの混合溶媒から再

ポンを除去した後、汎液を濃縮して油状残渣を得た。これに水 50mL および1規定カセイソーダ水 3mL を加えた後、クロロホルム ($6\text{mL} \times 4$)で抽出した。この有機層を飽和食塩水 ($8\text{mL} \times 2$)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、汎液を濃縮して結晶残渣 4.00g を得た。これをエタノールから再結晶して1.20 gの目的化合物を得た。

(B法)

参考例2の方法により合成した β -ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノ-3-クロロ-4-エニル)ビペリジン3.2 gと酢酸エチル1.0 mLを混合し、搅拌しつつ室温下でメチルイソシアネート 1.1mL を加えた。そのまま密閉で一晩搅拌した後、析出した β -ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-3-クロロ-4-エニル)ビペリジンの粗結晶を吸引し、酢酸エチル17.0 mLで洗浄して2.9 gを得た。これを酢酸エチルとローヘキサンの混合溶媒から再

結晶して2.5 gの目的化合物を得た。

β -ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-3-クロロ-4-エニル)ビペリジンの物理値

融点：117.0～117.2°C

元素分析値

	H	C	N
計算値 ($\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$)	6.53%	62.74%	10.97%
実測値	6.83%	62.91%	11.05%
次に β -ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-3-クロロ-4-エニル)ビペリジン2.2 gと1規定塩酸2.0 mL、水6.6 mL、メタノール1.32 mLおよび1.0 mLバラジウムカーボン2.8 gを混合し、40°Cで搅拌しつつ10時間3.0 分水素ガスを吸引した。この反応液を吸引してバラジウムカーボンを除いた後、汎液を減圧濃縮して4-ヒドロキシ-4-(2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-4-エニル)ビペリジンの油状残渣を得た。これに1/2規定塩酸2.0 mLを加え、2時間			

76°Cで加热搅拌した。この反応液を冷却下、酸カセイソーダ水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルム ($1.00\text{mL} \times 1, 3.0\text{mL} \times 3$)で抽出した。この抽出液を飽和食塩水 ($3.0\text{mL} \times 3$)で洗浄した後、減圧濃縮した。得られた油状残渣にメタノール1.0 mLを加えて再度減圧濃縮した。得られた3-メチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スピロ-4'-ビペリジンの粗結晶を酢酸エチル1.0 mLでトリチユレートし、吸引し、さらに酢酸エチル1.0 mLで洗浄して2.60 gを得た。汎液からさらに同様の処理をすることにより0.56 gの目的化合物を得た。これはA法の化合物と同一の物理値を示した。

実験例15

β -ベンジル-4-(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ビペリジン)の製造：

参考例1の方法により合成した β -ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノフェニル)

ビペリジン β -タリトアセトニトリル 4.0mL を混合し、室温で搅拌しつゝ 11°C -カルボニルジイミダゾール 4.0mL を加えた。3時間室温で搅拌した後、さらに 11°C -カルボニルジイミダゾール 1.0mL を付加し、2時間搅拌をつづけた。析出した目的物の粗結晶を汎取した後、アセトニトリル 1.0mL で洗浄後、 2.90g の目的物粗結晶を得た。専用汎液を減圧濃縮後、残渣に水($2.0\text{mL} \times 2$)を加えてトリチユレートした後、メタノール 1.0mL を加えて結晶化させた。これを汎取して 0.38g の目的物粗結晶を得た。両方の結晶を合合わせてエタノールから再結晶して 2.62g の目的物を得た。

実施例16.

$2-\text{オキソ}-3\beta-\text{ジヒドロ}-2\text{H}-1,3-\text{ベンズオキサジン}-4\beta-\text{スピロ}-4^{\prime}-\text{ビペリジン}-\gamma$ -塩堿塩の製造：

実施例15の方法により合成した 1^{\prime} -ベンジル-($2-\text{オキソ}-3\beta-\text{ジヒドロ}-2\text{H}-1,3-\text{ベンズオキサジン}-4\beta-\text{スピロ}-4^{\prime}-\text{ビペリジン}$)を用いた。

ジン) 7.36mL 、 1.0mL パラジウムカーボン 1.90g 、水 2.14mL 、 1 規定塩酸 2.38mL およびメタノール 4.28mL を混合し、 40°C で搅拌しつゝ水素ガスを 4 時間 3.0分 吹き込んだ。次に、この反応液を汎取してパラジウムカーボンを除去した後、汎液を減圧濃縮して結晶残渣 4.76g を得た。これをメタノールから再結晶して 1.88g の目的化合物を得た。

実施例17.

1^{\prime} -ベンジル-($6-\text{クロロ}-2-\text{オキソ}-3\beta-\text{ジヒドロ}-2\text{H}-1,3-\text{ベンズオキサジン}-4\beta-\text{スピロ}-4^{\prime}-\text{ビペリジン})$ の製造：

参考例2の方法により合成した 1^{\prime} -ベンジル- $4-\text{ヒドロキシ}-4^{\prime}-$ ($2-\text{アミノ}-1-\text{タクロロ}-\text{フェニル}$)ビペリジン β -タリトアセトニトリル 3.0mL を混合し、室温で搅拌しつゝ 11°C -カルボニルジイミダゾール 1.0mL を加えた後、一晩搅拌した。次に析出した結晶を汎取し、水 5.0mL で洗浄して目的物 1.89g を得た。これをジメチルホルムアミド-メタノールの混

合溶媒から再結晶して、 1.89g の目的化合物を得た。

実施例18.

$6-\text{クロロ}-2-\text{オキソ}-3\beta-\text{ジヒドロ}-2\text{H}-1,3-\text{ベンズオキサジン}-4\beta-\text{スピロ}-4^{\prime}-\text{ビペリジン}$ の製造：

実施例17に示した方法により合成した 1^{\prime} -ベンジル-($6-\text{クロロ}-2-\text{オキソ}-3\beta-\text{ジヒドロ}-2\text{H}-1,3-\text{ベンズオキサジン}-4\beta-\text{スピロ}-4^{\prime}-\text{ビペリジン})\beta$ と $1\beta-\text{ジクロルエタン}$ 3.0mL を混合し、室温で搅拌しつゝ、 $1\beta\text{-ジクロルビニル}/\text{エーテル溶液}$ 2.5mL を加えた。さらに室温で 1 時間搅拌した後、 4 時間加熱煮沸した。さらに $1\beta\text{-ジクロルビニル}/\text{エーテル溶液}$ 2.5mL を加え、 1 時間煮沸した。この反応液を放置まで冷却した後、析出した原料の残渣を汎取して除き、さらに $1\beta-\text{ジクロルエタン}$ 3.0mL で洗浄した。この汎液を減圧濃縮し、得られた結晶残渣を $\text{N}-\text{ヘキサン}$ ($1.0\text{mL} \times 4$)でトリチユレートした後、汎

取し、さらに $\text{N}-\text{ヘキサン}$ 1.0mL で洗浄した。得られた結晶を乾燥することにより、 1^{\prime} -ビニルオキシカルボニル-($6-\text{クロロ}-2-\text{オキソ}-3\beta-\text{ジヒドロ}-2\text{H}-1,3-\text{ベンズオキサジン}-4\beta-\text{スピロ}-4^{\prime}-\text{ビペリジン})$ 3.73g を得た。

この化合物 1.89g をとり塩化メチレン 0.5mL と混合した。この溶液により 1 規定塩化水素-酢酸エチル溶液 2.0mL を加え室温で 1 時間静置した。これを減圧濃縮して得られた残渣にエタノール 4.0mL を加え 50°C で 1 時間搅拌した。これを減圧濃縮して得られた結晶残渣をエーテル(4.0mL)エタノール(1.0mL)でそれぞれトリチユレート、デカントしたのち、さらにエタノール 1.0mL を加え汎取した。得られた結晶をさらにエタノール 1.0mL で洗浄後、乾燥して目的化合物の粗結晶 1.0g を得た。これをエタノールから再結晶して 0.49g の目的化合物を得た。

実施例 19

1'-メチル-[6-クロロ-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-スピロ-4'-ビペリジン]の製造：

参考例3の方法により合成した1'-メチル-4-ヒドロキシ-4'-(2-アミノ-3-クロロ-フエニル)ビペリジンと6-9を実施例15と同様に処理し、目的物の塩酸塩1-2を得た。これをメタノールから再結晶して0.57gの目的物の塩酸塩を得た。

実施例 20

1'-メチル-[3-メチル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スピロ-4'-ビペリジン]の製造：

参考例3の方法により合成した1'-メチル-4-ヒドロキシ-4'-(2-アミノ-3-クロロ-フエニル)ビペリジンと6-9を実施例13と同様に処理し、1'-メチル-4-ヒドロキシ-4'-(2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-3-クロロ-フエニル)ビペリジンと6-9を得た。

スピロ-4'-ビペリジン-2塩酸塩の製造：

参考例3の方法により合成した1'-メチル-4-ヒドロキシ-4'-(2-アミノ-3-クロロ-フエニル)ビペリジンと6-9をエタルイソシアネートと3-9を実施例13と同様に処理して、1'-メチル-4-ヒドロキシ-4'-(2-(N-エチルカルバモイル)アミノ-3-クロロ-フエニル)ビペリジンを得た。これを次の反応にそのまま使用した。分析データ用に、この1-2を酢酸エチルから再結晶して粉晶1-2を得た。

1'-メチル-4-ヒドロキシ-4'-(2-(N-エチルカルバモイル)アミノ-3-クロロ-フエニル)ビペリジンの性質値

融点：177.0～178.0℃

元素分析値

	H	C	N
計算値(±H ₂ O)	6.90%	54.81%	13.70%
実測値	6.73%	54.74%	13.53%

次に1'-メチル-4-ヒドロキシ-4'-(2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-3-クロロ-フエニル)ビペリジンと6-9をさらに実施例1と同様に処理して目的物の2塩酸塩1-2を得た。これをメタノールから再結晶して0.46gの目的物の2塩酸塩を得た。

1'-メチル-4-ヒドロキシ-4'-(2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-3-クロロ-フエニル)ビペリジンの性質値
融点：161.2～163.1℃

元素分析値

	H	C	N
計算値(±H ₂ O)	6.90%	54.81%	13.70%
実測値	6.73%	54.74%	13.53%
次に1'-メチル-4-ヒドロキシ-4'-(2-(N-メチルカルバモイル)アミノ-3-クロロ-フエニル)ビペリジンと6-9をさらに実施例1と同様に処理して目的物の2塩酸塩1-2を得た。これをメタノールから再結晶して0.46gの目的物の2塩酸塩を得た。			
実施例 21			
1'-メチル-[3-エチル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-			

(N-エチルカルバモイル)アミノ-3-クロロ-フエニル)ビペリジンと6-9をさらに実施例1と同様に処理して目的物の2塩酸塩1-2を得た。これをメタノール・酢酸エチルの混合浴槽から再結晶して0.90gの目的物を得た。

実施例 22

1'-メチル-[3-フエニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン-4-スピロ-4'-ビペリジン]の製造：
スピロ-4'-ビペリジン-2-ヒドロキシ-4'-(2-アミノ-3-クロロ-フエニル)ビペリジンと6-9と酢酸エチル6mLを混合し、室温で攪拌しつつフエニルイソシアネート0.43gを3時間かけて加えた。そのまま室温で一晩攪拌した後、析出した1'-メチル-4-ヒドロキシ-4'-(2-(N-フエニルカルバモイル)アミノ-3-クロロ-フエニル)ビペリジンの粗結晶を採取し、酢酸エチル10mLで洗浄して1-2を得た。これを次の反応にそのまま使用した。分析データ用に、この1-2を酢酸エチ

チル、メタノールの混合溶媒から再結晶して純品 1.6 g を得た。

$\text{-メチル}-4-\text{ヒドロキシ}-4-[2-(N-\text{フェニルカルバモイル})\text{アミノ}-\text{オクロロ}-\text{フェニル}]$ ビペリジンの物性値
融点: $179.2 \sim 180.8^\circ\text{C}$

元素分析値

	H	C	N
計算値	6.16%	63.42%	11.68%
実測値	6.14%	63.51%	11.64%

次に $\text{-メチル}-4-\text{ヒドロキシ}-4-[2-(N-\text{フェニルカルバモイル})\text{アミノ}-\text{オクロロ}-\text{フェニル}]$ ビペリジン 1.0 g をさらに実験例1と同様に処理して目的物の粗結晶 0.90 g を得た。これをメタノールから再結晶水洗りして 0.48 g の目的化合物を得た。
実験例3.

$\text{-メチル}-3'-\text{プロモ}-[3-\text{メチル}-6-\text{クロロ}-\text{オクロ}-\text{ジヒドロ}-2(\text{H})-\text{キナゾリノン}-4-\text{スピロ}-4'-\text{ビペリジン}]$

元素分析値

	C	H	N
--	---	---	---

計算値 60.0% 6.49% 1.502%
実測値 59.94% 6.34% 1.483%
次に $\text{-メチル}-4-[2-(N-\text{メチルカルバモイル})\text{アミノ}-\text{オクロロ}-\text{フェニル}]-1,2-\text{テトラハイドロビリジン}$ 3.00 g と酢酸エチル 6 ml を混合し、 $10 \sim 20^\circ\text{C}$ で搅拌しつゝ
4分かけて $\text{M}\text{與基}-\text{酢酸溶液}$ 1.6 ml を $\text{M}\text{底下終了後} \sim 2\text{時間搅拌した後、反応液を水}40\text{ ml} \sim$ にあけた。この水溶液に炭酸水素ナトリウムを加えて $\text{pH} 8$ に調整した後、酢酸エチル $(2.0\text{ ml} \times 3)$ で抽出した。この有機層を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し蒸留して目的物の粗結晶残渣 $3 / 2\text{ g}$ を得た。
これを酢酸エチルから再結晶して純品 1.0 g を得た。

の製造:

参考例4の方法により合成した $\text{-メチル}-4-(2-\text{アミノ}-\text{オクロロ}-\text{フェニル})-1,2-\text{テトラハイドロビリジン}$ 8.1 g と酢酸エチル 6 ml を混合し、室温で搅拌しつゝメチルイソシアネート 0.26 ml を加えた。

さらに2時間搅拌後、析出した $\text{-メチル}-4-[2-(N-\text{メチルカルバモイル})\text{アミノ}-\text{オクロロ}-\text{フェニル}]-1,2-\text{テトラハイドロビリジン}$ の粗結晶を採取し、酢酸エチル 8 ml で洗浄、乾燥して 5.2 g を得た。
他方、乙酸を減圧蒸発して得られた粗結晶残渣を酢酸エチル 1 ml でトリチユレートして溶解し、酢酸エチル 1 ml で洗浄、乾燥してさらに 1.50 g を得た。これらの粗結晶を酢酸エチルから再結晶して純品 5.7 g を得た。

$\text{-メチル}-4-[2-(N-\text{メチルカルバモイル})\text{アミノ}-\text{オクロロ}-\text{フェニル}]-1,2-\text{テトラハイドロビリジン}$ の物性値
融点 $157.0 \sim 158.0^\circ\text{C}$

実施例24

$1' - [1 - (3,4-\text{ジメトキシベンゾイル})\text{エチル}] - (2-\text{オキソ}-3,4-\text{ジヒドロ}-2\text{H}-1,3-\text{ベンズオキサジン}-4-\text{スピロ}-4'-\text{ビペリジン})$ の製造

$3,4-\text{ジメトキシ}-\alpha-\text{ブロモプロピオフェノン}$ 2.73 g 、実施例16に記載の方法で得られる $2-\text{オキソ}-3,4-\text{ジヒドロ}-2\text{H}-1,3-\text{ベンズオキサジン}-4-\text{スピロ}-4'-\text{ビペリジン}$ 、塩酸塩 2.55 g 、ヨウ化ナトリウム 1.50 g 、エタノール 5.0 ml 及びトリエチルアミン 6.1 ml を混合し、室温で6日間かき混ぜた。析出した結晶を濾取し、エタノール、水で洗浄し、乾燥して目的物 2.77 g を得た。このうち 200 mg をエタノールから再結晶して純品 9.4 mg を得た。

実施例25

スレオ-1' - $[2 - (3,4-\text{ジメトキシフェニル})-2-\text{ヒドロキシ}-1-\text{メチルエチル}] - (2-\text{オキソ}-3,4-\text{ジヒドロ}-2\text{H}-1,3-\text{ベンズオキサジン}-4-\text{スピロ}-4'-\text{ビペリジン})$ の製造

$1' - [1 - (3,4-\text{ジメトキシベンゾイル})\text{エチル}] - (2-\text{オキソ}-3,4-\text{ジヒドロ}-2\text{H}-1,3-\text{ベンズオキサジン}-4-\text{スピロ}-4'-\text{ビペリジン})$

ビペリジン) 1.23 g と無水チトラハイドロフラン (THF) 6.0 mL を混合し、室温でかきませつつ、1 M リーセレクトライド - THF 溶液 9 mL を加えた。1 時間後、反応液に水 2 mL を加え、ついで減圧濃縮した。残渣に水 2.5 mL を加え、析出した結晶を採取した。これをエタノールから再結晶して目的物 1.10 g (88.8 %) を得た。

実験例 26

エリスロ - 1' - [2 - (3,4-ジメトキシフェニル) - 2-ヒドロキシ - 1-メチルエチル] - (2-オキソ - 3,4-ジヒドロ - 2H - 1,3-ベンズオキサジン - 4-スピロー - 4' - ビペリジン) の製造

1' - [1 - (3,4-ジメトキシベンゾイル) エチル] - (2-オキソ - 3,4-ジヒドロ - 2H - 1,3-ベンズオキサジン - 4-スピロー - 4' - ビペリジン) 1.23 g, 1 標定塩酸 3 mL, 水 7.5 mL, エタノール 1.5 mL, 及び 1.0 % Pd - C 2.0 g を混合し、40 °C でかきませつつ、水蒸ガスを 2.6 mL 分間通じた。ついで様過により触媒を除いた後、溶液を減圧濃縮した。結晶残渣を少量のメタノールに溶解し、水酸化ナトリウム水溶液を加え、アルカリ性にした後、クロロホルム抽出した。抽出液を減圧濃縮することにより目的物の結晶を得た。

実験例 27

1' - [1 - (3,4,6-トリメトキシベンゾイル) エチル] - (2-オキソ - 3,4-ジヒドロ - 2H - 1,3-ベンズオキサジン - 4-スピロー - 4' - ビペリジン) の製造

実験例 24 と同様にして、3,4,6-トリメトキシ - α-プロモブロピオフェノンと 2-オキソ - 3,4-ジヒドロ - 2H - 1,3-ベンズオキサジン - 4-スピロー - 4' - ビペリジン・塩酸塩から目的物を得た。

実験例 30

スレオ - 1' - [2 - (3,4,6-トリメトキシフェニル) - 2-ヒドロキシ - 1-メチルエチル] - (2-オキソ - 3,4-ジヒドロ - 2H - 1,3-ベンズオキサジン - 4-スピロー - 4' - ビペリジン) の製造

1' - [1 - (3,4,6-トリメトキシベンゾイル) エチル] - (2-オキソ - 3,4-ジヒドロ - 2H - 1,3-ベンズオキサジン - 4-スピロー - 4' - ビペリジン) 1.32 g を実験例 25 と同様に処理することにより目的物 0.838 mg (63.2 %) を得た。

実験例 31

エリスロ - 1' - [2 - (3,4,6-トリメト

キシフェニル) - 2-ヒドロキシ - 1-メチルエチル] - (2-オキソ - 3,4-ジヒドロ - 2H - 1,3-ベンズオキサジン - 4-スピロー - 4' - ビペリジン) の製造

1' - [1 - (3,4,5-トリメトキシベンゾイル) エチル] - (2-オキソ - 3,4-ジヒドロ - 2H - 1,3-ベンズオキサジン - 4-スピロー - 4' - ビペリジン) の製造

実験例 24 と同様にして、3,4,5-トリメトキシ - α-プロモブロピオフェノンと 2-オキソ - 3,4-ジヒドロ - 2H - 1,3-ベンズオキサジン - 4-スピロー - 4' - ビペリジン・塩酸塩から目的物を得た。

実験例 28

スレオ - 1' - [2 - (3,4,5-トリメトキシフェニル) - 2-ヒドロキシ - 1-メチルエチル] - (2-オキソ - 3,4-ジヒドロ - 2H - 1,3-ベンズオキサジン - 4-スピロー - 4' - ビペリジン) の製造

1' - [1 - (3,4,5-トリメトキシベンゾイル) エチル] - (2-オキソ - 3,4-ジヒドロ - 2H - 1,3-ベンズオキサジン - 4-スピロー - 4' - ビペリジン) 1.32 g を実験例 25 と同様に処理することにより目的物 0.975 mg (73.5 %) を得た。

キシフェニル) - 2-ヒドロキシ - 1-メチルエチル] - (2-オキソ - 3,4-ジヒドロ - 2H - 1,3-ベンズオキサジン - 4-スピロー - 4' - ビペリジン) の製造

1' - [1 - (3,4,6-トリメトキシベンゾイル) エチル] - (2-オキソ - 3,4-ジヒドロ - 2H - 1,3-ベンズオキサジン - 4-スピロー - 4' - ビペリジン) 1.1 g と EtOH 30 mL を混合し、これを室温でかきませつつ NaBH₄ 945.8 mg を付加した。一熱、室温でかきませた後、反応液を減圧濃縮し、水を加え、クロロホルム抽出した。抽出液を減圧濃縮後、えられた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコゲル C - 200, AcOH/Et₂) により目的物 (エリスロ体) 2.57 mg 及びスレオ体 6.61 mg を得た。目的物をエタノールから再結晶して純品 2.00 mg を得た。

実験例 32

1' - [2 - (3,4,5-トリメトキシフェニル) - 2-ヒドロキシエチル] - (2-オキソ - 3,4-ジヒドロ - 2H - 1,3-ベンズオキサジン - 4-スピロー - 4' - ビペリジン) の製法

3,4,5-トリメトキシ - α-プロモアセトフェノン 8.67 mg (3 mmol), 2-オキソ - 3,4-ジヒドロ - 2H - 1,3-ベンズオキサジン -

4-ースピロ-4'-ビペリジン・塩酸塩 7.64 mg, トリエチルアミン 0.84 ml 及びエタノール 2.0 ml を重合し、室温で一晩かきませた。この反応液に NaBH₄ 1 g を加えた後、更に一晩室温でかきませた。析出した結晶を採取し、メタノール、水で洗浄し、目的物の粗結晶 4.82 mgを得た。他方、母液を濃縮し、残渣をクロロキルムに溶解後、水洗した。これを減圧濃縮して得た油状残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ワコーゲル C-200, AcoEti）にかけて更に 9.3 mg 得た。これらをあわせてエタノールから再結晶して 4.65 mgを得た。

実施例 33

I' - [2-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル] - (2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-ースピロ-4'-ビペリジン) の製法
3-アセトキシ-4-メトキシ-0-ブロモアセトフェノン 1.82 g (6.3 mmol), 2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン・塩酸塩 1.53 g, トリエチルアミン 1.68 ml 及びエタノール 3.0 ml を室温で一晩かきませた。この反応液を減圧濃縮後、水を加え、析出した結晶を採取し、乾燥して I' - (3-ヒドロキシ-

4-メトキシベンゾイルメチル) - (2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-ースピロ-4'-ビペリジン) の粗結晶 1.78 g を得た。このうち、1 g をエタノール 50 ml と混合し、室温でかきませつつ NaBH₄ 1.0 g を加えた。一晩かきませた後、反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、析出した目的物の結晶を濾取した。これを DMPF、エタノールから再結晶して純品 3.07 mg を得た。

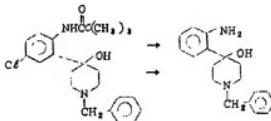
実施例 34

I' - [2-(3,4-ジメトキシフェニル)-エチル] - (2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-ースピロ-4'-ビペリジン) の製造

I' - [2-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル] - (2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,3-ベンズオキサジン-4-ースピロ-4'-ビペリジン) 1 g, トリフロロ酢酸 2.0 ml 及びトリエチルシラン 1 g を混合し、室温で一晩かきませた。この反応液を減圧濃縮後、残渣に水 3.0 ml を加え、炭酸ナトリウムでアルカリ性にした後、クロロホルム抽出した。抽出液を減圧濃縮して得られた結晶残渣をエタノールから再結晶して目的物の白色結晶 8.11 mg を得た。

参考例 1

1-ペンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノフェニル) ピペリジンの製造：



1-ペンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-ピバロイルアミノ-3-クロロ-2フェニル) ピペリジン 5.0 g と 1.0 g バラジウムカーボンエスター、水酸化ナトリウム 1.0 g およびエタノール 1.0 ml を混合し、室温で搅拌しつつ水素ガスを 1.0 時間 30 分吹き込んだ。ここでさらに 1.0 g バラジウムカーボンエスターを付加し、1.0 時間水素ガスを吹き込み続いた。シリカゲル薄層クロマトにより原料が消失したことを確認した後、反応を止め、バラジウムカーボンを涙去した。涙液を減圧濃縮して得られた溶液に 2 規定の硫酸 7.30 ml を付加し、3 日間加熱煮沸した。この反応液を酸水酸化ナトリウム水溶液で pH を 1.0 に調整した後、析出した不溶物を採取した。これを水 1.00 ml で洗浄した後、

クロロホルム 40 ml に溶解した。この溶液を水洗 (100 ml × 4) した後、乾燥して減圧濃縮した。得られた油状残液 (3.1 g) に酢酸エチル 6 ml を加え、再び減圧濃縮した。この残渣にローハキサン 30 ml を加えることにより、目的物を結晶化した。これを涙滴し、ローハキサン 15 ml で洗浄、乾燥して目的物の粗結晶 1.4 g を得た。これをローハキサン、酢酸エチルの混合溶媒 (3 : 1 v/v) から再結晶して 1.0 g の目的化合物を得た。

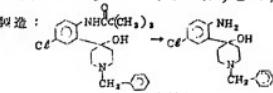
融点 121.0 ~ 122.5 °C

元素分析値

	H	C	N
計算値	7.85%	76.56%	9.24%
実測値	7.95%	76.60%	9.27%

参考例 2

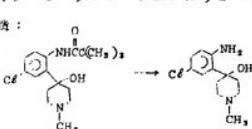
1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノ-3-クロロ-フエニル)ビペリジンの製造：



	H	C	N
計算値	6.68%	67.24%	11.54%
実測値	6.76%	67.41%	11.57%

参考例 3

1-メチル-4-ヒドロキシ-4-(2-アミノ-3-クロロ-フエニル)ビペリジンの製造：



1-メチル-4-ヒドロキシ-4-(2-ビパロイルアミノ-3-クロロ-フエニル)ビペリジン 3.7 g と 2 満定硫酸 30 ml を混合し、5 分間加熱煮沸した。この反応液を氷水酸化ナトリウム水溶液で pH 1/10 に調整した後、酢酸エチル (100 ml × 4) で抽出した。この有機層を粗和水で洗浄した後、減圧濃縮した。得られた粗品残液にローハキサン 30 ml を加え、トリチュレートした後、涙取しさらにローハキ

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-(2-ビパロイルアミノ-3-クロロ-フエニル)ビペリジン 1.0 g と 2 満定硫酸 30 ml を混合し、5 分間加熱煮沸した。この反応液を氷水 100 ml に加え、氷水酸化ナトリウム水溶液で pH 1/10 に調整した後、析出した不溶物を涙取した。これを水 300 ml で洗浄した後、クロロホルム 20 ml に溶解した。この溶液を水洗 (30 ml × 4) した後、乾燥して減圧濃縮した。得られた油状残液 (7.5 g) に酢酸エチル 5 ml を加え、ローハキサン 5 ml を加えた。これを減圧濃縮し、結晶化した残液に酢酸エチルとローハキサンの混合溶媒 (1 : 3 v/v) タブを加えてトリチュレートし涙取した。さらにこの混合溶液で洗浄した後、乾燥して 1.5 g を得た。

これを酢酸エチル、ローハキサンの混合溶媒 (1 : 3 v/v) から再結晶して 1.5 g の目的化合物を得た。

融点 100.0 ~ 101.0 °C

元素分析値

(96)

サン 10 ml で洗浄、乾燥して目的物の粗結晶 4.9 g を得た。これを酢酸エチルから再結晶して純品 1.9 g を得た。

融点 198.5 ~ 200.5 °C

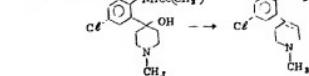
元素分析値

	C	H	N
計算値	52.62%	7.07%	11.59%
実測値	52.76%	7.21%	11.63%

参考例 4

1-メチル-4-(2-アミノ-3-クロロ-フエニル)-4-スル-6-テトラハイドロビ

ジンの製造：



1-メチル-4-ヒドロキシ-4-(2-ビパロイルアミノ-3-クロロ-フエニル)ビペリジン 3.07 g と 2 満定硫酸 30 ml を混合し、5 分間加熱煮沸した。この反応液を氷水酸化ナトリウム水溶液で pH 1/10 に調整した後、酢

酢酸エチル ($200\text{ mL} \times 3$) で抽出した。この抽出液を酢酸食塩水 ($100\text{ mL} \times 2$) で洗浄した後、乾燥して減圧蒸発した。残渣に酢酸エチル 50 mL を加え、析出した α -メチル- β -ヒドロキシ-(ω -アミノ- δ -クロロ-フェニル)ビペリジンをさらに石油エーテル 50 mL で洗浄して ω -タオを得た。

次にこれらの汎液を染めて弱制した残渣に酢酸エチル 25 mL を加えて溶解した後、 n -ヘキサンを適量加えて、さらに α -メチル- β -ヒドロキシ-(ω -アミノ- δ -クロロ-フェニル)ビペリジンを析出させた。これを伊取して ω -タオを得た。汎液を減圧蒸発して得た残渣を少しおのクロロホルムに溶解した後、内径 6 mm のカラムにワコダガル C-200 [日光科学社製] $/ 8\text{ mL}$ をクロロホルムに満溝ぬかさせてつくつたカラムにチャージした。クロロホルム 20 mL で溶出した後、さらにクロロホルム-メタノール $3 : 6$ ($20 : 1 \text{ v/v}$) で溶出することにより目的物を含むフラクションを得た。

このフラクションを減圧蒸発した後、酢酸エチル (25 mL)、 n -ヘキサン (25 mL) を加え、さらに減圧蒸発した。室温により時間放置した後、結晶した残渣に n -ヘキサン 50 mL を加え、トリチユレートして伊取した。これを n -ヘキサン 25 mL で洗浄して α -メチル- β -(ω -アミノ- δ -クロロ-フェニル)- γ -メチル- δ -テトラハイドロビペリジン 6.96 g を得た。このものは次の反応に使用できる純度であつたが、このうち 200 mL は酢酸エチル (0.2 mL) と石油エーテル (0.5 mL) の混合浴媒から再結晶して純品 6.93 g を得た。

融点 $75.0 \sim 76.4^\circ\text{C}$

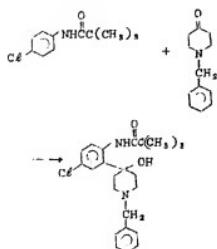
元素分析値

	H	C	N
計算値	6.78%	64.71%	1.257%
実測値	6.87%	64.71%	1.244%

参考例 5

α -ベンジル- β -ヒドロキシ- γ -(ω -ビバロイルアミノ- δ -クロロ-フェニル)ビペ

ペリジンの製造：



α -ビバロイルアミノ- β -クロロベンゼン 3.18 g と無水テトラハイドロフラン 20 mL を混合し、粗炭酸ガス流下で -78°C から 0°C で搅拌しつつ n -ブチルリチウム 2.40 mL を 3.5 分間で滴下した。滴下終了後、さらに 0°C で 2 時間搅拌した後、 α -ベンジル- β -ビペリドン 3.0 g を無水テトラハイドロフラン 6.0 mL に溶解した液を $0 \sim 3^\circ\text{C}$ で 1 時間で滴下した。さらに 3 時間 0°C で搅拌した後、冷却をやめ室温で終夜搅拌した。この反応液を水水 $1 : 1$ にあ

け、有機層を分離し、さらに酢酸食塩水で洗浄した後、乾燥して減圧蒸発した。この残渣をシリカゲルクロマト (酢酸エチル: n -ヘキサン = $1 : 4$ 、ついで酢酸エチルのみ) をかけることにより、目的物の粗結晶 2.31 g を得た。これを酢酸エチルと n -ヘキサンの混合浴媒 ($1 : 4$: 2.5 v/v) から再結晶することにより目的化合物 1.67 g を得た。

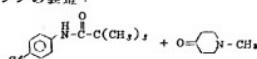
融点 $202.0 \sim 202.7^\circ\text{C}$

元素分析値

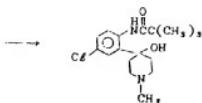
	H	C	N
計算値	7.29%	68.90%	6.97%
実測値	7.38%	68.85%	7.08%

参考例 6

α -メチル- β -ヒドロキシ- γ -(ω -ビバロイルアミノ- δ -クロロ-フェニル)ビペリジンの製造：



減圧濃縮して目的物の粗結晶 1.3 gを得た。これをメタノールから再結晶して粗品 0.52 gを得た。



1-ビパロイルアミノ-4-クロロベンゼン
2/3 gと無水テトラハイドロフラン 6.0 mLを
混合し、弱炭気流下で-5°C~0°Cで攪拌しつ
つ/5 メト-ブチルリチウム 1.6 mLを 1.5 分間
で滴下した。滴下終了後さらに 0°Cで 2 時間攪
拌した後、1-メチル-4-ビペリドン 1.13
gを無水テトラハイドロフラン 3.0 mLに溶解した
液を 0°C付近で 1 時間で滴下した。さらに 2 時
間 0°Cで攪拌した後、冷却をやめ遠心で終夜攪
拌した。この反応液を冰水 200 mLにあけ、硫酸
酸で酸性にした後、酢酸エチル 1.00 mLで抽出
した。有機層をさらに 1 段階塩酸 6.0 mLで追
抽出した後、水層をすべて合わせた。これを氷
水酸化ナトリウムでアルカリ性にした後、酢酸
エチル 1.00 mLで抽出した。有機層を水洗後、

特許出願人 (102)協和醸酵工業株式会社

代表者 木下祝郎